

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Invasive Pilzinfektionen nach allogener
Stammzelltransplantation – eine Untersuchung
möglicher Risikofaktoren und der durchgeführten
Prophylaxestrategien am Universitätsklinikum Marburg**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Deborah Christen aus Heidelberg
Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 05.02.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Herr Prof. Dr. H. Schäfer
Referent:	Herr Prof. Dr. A. Burchert
1. Korreferent:	Herr Prof. Dr. M. Lohoff

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allogene Stammzelltransplantation.....	1
1.1.1	GvHD	3
1.1.2	Infektionen.....	7
1.2	Invasive Pilzinfektionen	9
1.2.1	Pilzinfektion – possible, probable, proven	10
1.2.2	Risikofaktoren.....	11
1.2.3	Medikamentöse Prophylaxe.....	12
1.2.4	HEPA-Filter	14
1.3	Posaconazol oder Fluconazol als Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation?	15
1.3.1	Posaconazol als empfohlene Prophylaxe bei GvHD	15
1.3.2	Pilzprophylaxe am Universitätsklinikum Marburg	16
2	Patienten und Methoden.....	18
2.1	Patienten und Datenerhebung.....	18
2.1.1	Recherche der Patientendaten	18
2.1.2	Erhobene Merkmale	19
2.1.3	Die Patienten.....	20
2.2	Methoden	23
2.2.1	Klassifizierung der GvHD.....	23
2.2.2	Pilzinfektionen vor und nach Transplantation.....	24
2.3	Angaben zur Statistik.....	24
2.3.1	Studienbeschreibung	24
2.3.2	Statistische Auswertung	24
2.3.3	Statistische Software	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Deskriptive Statistik der Pilzinfektionen.....	27
3.1.1	Inzidenz und Letalität der Pilzinfektionen	27
3.1.2	Zeitliches Auftreten der Pilzinfektionen	28

3.2	Univariate Testung möglicher Risikofaktoren	30
3.2.1	Standardgruppe vs. Risikogruppe	30
3.2.2	Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe	31
3.2.3	Risikofaktor Pilzinfektion vor alloSCT	33
3.2.4	Univariate Testung zusätzlicher Risikofaktoren	35
3.3	Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren	37
3.3.1	Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	37
3.3.2	Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren in der Risikogruppe	38
3.4	Mortalität und Todesursachen	39
4	Diskussion	41
4.1	Das Patientenkollektiv	41
4.2	Methoden	42
4.2.1	Klassifikation der GvHD	42
4.2.2	Definition der Pilzinfektionen	42
4.3	Diskussion der Ergebnisse	45
4.3.1	Inzidenz und Mortalität	45
4.3.2	Standard- vs. Risikogruppe	46
4.3.3	Risikofaktor Pilzprophylaxe	47
4.3.4	Risikofaktor Pilzvorinfektion	51
4.4	Fazit	54
5	Zusammenfassung	55
6	Summary	57
7	Literaturverzeichnis	59
8	Verzeichnis der akademischen Lehrer	72
9	Danksagung	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zeitliches Auftreten der invasiven Pilzinfektionen – Gesamtkollektiv & Risikogruppe	S. 29
Abbildung 2:	Pilzinfektions-freies Überleben im Gesamtkollektiv: Standardgruppe vs. Risikogruppe	S. 30
Abbildung 3:	Pilzinfektions-freies Überleben im Gesamtkollektiv: Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe	S. 31
Abbildung 4:	Pilzinfektions-freies Überleben in der Risikogruppe: Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe	S. 32
Abbildung 5:	Pilzinfektions-freies Überleben im Gesamtkollektiv: Risikofaktor Pilzinfektion vor alloSCT	S. 33
Abbildung 6:	Pilzinfektions-freies Überleben in der Risikogruppe: Risikofaktor Pilzinfektion vor alloSCT	S. 34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der akuten GvHD	S. 5
Tabelle 2:	Einteilung der chronischen GvHD	S. 5
Tabelle 3:	Patientencharakteristika	S. 22
Tabelle 4:	Auftreten einer GvHD im Gesamtpatientenkollektiv	S. 23
Tabelle 5:	Getestete Risikofaktoren	S. 25
Tabelle 6:	Inzidenz und Letalität invasiver Pilzinfektionen	S. 28
Tabelle 7:	Zeitliches Auftreten der invasiven Pilzinfektionen	S. 29
Tabelle 8:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv: Standardgruppe vs. Risikogruppe	S. 30
Tabelle 9:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv: Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe	S. 31
Tabelle 10:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen in der Risikogruppe: Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe	S. 32
Tabelle 11:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv: Risikofaktor Pilzvorinfektion	S. 33
Tabelle 12:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen in der Risikogruppe: Risikofaktor Pilzvorinfektion	S. 34
Tabelle 13:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv: Univariate Testung möglicher Risikofaktoren	S. 35
Tabelle 14:	Auftreten invasiver Pilzinfektionen in der Risikogruppe: Univariate Testung möglicher Risikofaktoren	S. 36
Tabelle 15:	Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	S. 38
Tabelle 16:	Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren in der Risikogruppe	S. 39
Tabelle 17:	Todesursachen nach Transplantation	S. 40

Abkürzungsverzeichnis

AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloSCT	allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
BAL	bronchoalveoläre Lavage
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	engl.: <i>complete remission</i> (komplette Remission)
CsA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie
FAM	Familienspender
GvHD	engl.: <i>graft versus host disease</i> („Spender gegen Wirt“ Erkrankung)
GvL	engl. <i>graft versus leukemia/lymphoma</i> (Spender gegen Leukämie/Lymphom)
HEPA	engl.: <i>High Efficiency Particulate Airfilter</i> (Schwebstofffilter)
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	humane Leukozyten-Antigene

HR	Hazard Ratio
IFI	engl.: <i>invasive fungal infection</i> (invasive Pilzinfektion)
KI	Konfidenzintervall
MA	myeloablative Konditionierung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methorexat
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NNT	engl. <i>number needed to treat</i> (Anzahl der notwendigen Behandlungen)
OS	engl. <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PUVA	Psoralen plus UV-A
RIC	engl. <i>reduced intensity conditioning</i> (Konditionierung mit reduzierter Intensität)
SAA	schwere aplastische Anämie
TBI	engl. <i>total body irradiatio</i> (Ganzkörperbestrahlung)
TRM	engl.: <i>therapy related mortality</i> (Therapie-assoziierte Mortalität)
DU	engl.: <i>unknown donor</i> (Fremdspender)

1 Einleitung

1.1 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) ist ein Verfahren, das zunehmend sowohl bei malignen als auch bei nicht malignen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt wird. Laut den von Passweg et al. 2014 veröffentlichten Daten wurden im Jahr 2012 in Europa insgesamt 15.351 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt.¹ In 50% der Fälle lag als Grunderkrankung eine akute Leukämie vor, gefolgt von Myelodysplastischen Syndromen (MDS) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die Mehrheit der Patienten (54%) erhielt Stammzellen von nicht verwandten Spendern. In 72% der Fälle handelte es sich um periphere Stammzelltransplantate, 23% stammten aus dem Knochenmark. Interessant ist die Entwicklung des Verfahrens über die letzten Jahre. Vergleicht man die aktuellen Daten beispielsweise mit denen aus dem Jahre 1990, so stellt man doch beachtliche Veränderungen fest: 1990 wurden 2.137 allogene Transplantationen europaweit durchgeführt.² Stammzellen wurden damals noch ausschließlich aus dem Knochenmark gewonnen und stammten hauptsächlich von Geschwistern der Patienten – gerade mal 181 Transplantationen wurden in besagtem Jahr mit nicht verwandten Spendern durchgeführt.³

Bei der allogenen Stammzelltransplantation wird das blutbildende System im Knochenmark des Patienten durch ein neues, von einem Spender stammendes blutbildendes System ersetzt. Bevor die Stammzellen eines Spenders übertragen werden können, müssen zwei grundsätzliche Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Der Spender sollte möglichst die gleichen Gewebemerkmale in wichtigen HLA-Loci (HLA= human leucocyte antigens) aufweisen.
2. Der Patient muss sich einer sogenannten Konditionierungstherapie unterziehen, um eine Toleranz gegenüber der Etablierung eines neuen Immunsystems zu erreichen.

Bei der Spendersuche werden aus einer weltweiten Spenderdatei Spender gesucht, deren HLA-Antigene in 10 HLA-Merkmalen der Loci A, B, C, DR und DQ mit denen des Patienten übereinstimmen. Bei den HLA-Antigenen handelt es sich um Oberflächenantigene, die auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden. Als Spender kommen zunächst Geschwister der Patienten infrage. Findet sich hier kein passender Spender, wird nach einem HLA-identischen unbekannten Spender gesucht. In Bezug

¹ Passweg et al. 2014

² Passweg et al. 2012

³ Passweg et al. 2012

auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben konnte in Studien kein signifikanter Unterschied zwischen identischen Geschwisterspendern und passenden Fremdspondern festgestellt werden, sodass ein HLA-identer Fremdspender eine gute Alternative darstellt.^{4,5} Allerdings ist zu erwähnen, dass bei Fremdspondern häufiger das Auftreten einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) beobachtet wird.⁶ Es gelingt jedoch nicht immer, für jeden Patienten einen HLA-identischen Spender zu finden. Neuere Daten zeigen, dass in diesen Fällen auch auf einen haploidentischen Spender zurückgegriffen werden kann und sich durch die Gabe von Cyclophosphamid kurz nach der Transplantation gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben, Rezidivrate und auch Auftreten einer GvHD erzielen lassen.^{7,8}

Die Konditionierung dient der Vorbereitung des Patienten auf die Transplantation. Klassischerweise stellt die Konditionierung eine myeloablative Therapie dar. Myeloablative Konditionierungsprotokolle (MA) führen zu einer irreversiblen Zerstörung der Hämatopoese, was ohne anschließenden autologen oder allogenen Stammzellsupport letal verlaufen würde.⁹ Des Weiteren wird im Rahmen der Konditionierung durch Hochdosischemotherapie und Ganzkörperbestrahlung (TBI) eine effektive Reduktion maligner Hämatopoese erreicht. In der Phase der Zytopenie ist der Patient durch die bestehende Neutropenie besonders anfällig für Infekte.¹⁰ Die myeloablative Konditionierung ist insofern ein sehr nebenwirkungsreiches, toxisches Verfahren, das sich bei älteren Patienten oder komorbiden Patienten aufgrund der möglichen verfahrensassoziierten Mortalität nicht anwenden lässt. Eine Alternative stellt dann die Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) dar.¹¹ Definitionsgemäß führt die RIC zu einer Tumormassenreduktion mit Panzytopenie, aber wirkt vor allem immunsuppressiv.¹² Die Dosis der Chemotherapie und der Ganzkörperbestrahlung ist dabei im Vergleich zu der myeloablativen Konditionierung um mehr als 30% reduziert. Es scheint zwischen den Konditionierungsintensitäten (MA vs. RIC) keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zu geben.¹³ Dies lässt sich dadurch erklären, dass die RIC zwar mit einer höheren Rezidivrate der Grunderkrankung einhergeht, jedoch dafür eine niedrigere Therapie-assoziierte Mortalität (TRM)

⁴ Woolfrey et al. 2010

⁵ Yakoub-Agha et al. 2006

⁶ Woolfrey et al. 2010

⁷ Bashey et al. 2013

⁸ Bashey und Solomon 2014

⁹ Bacigalupo et al. 2009

¹⁰ Apperley et al. 2012, S. 123

¹¹ Blaise et al. 2007

¹² Bacigalupo et al. 2009

¹³ Shimon et al. 2006

aufweist.¹⁴ Die RIC ist daher ein effektives Verfahren, das gerade bei älteren oder komorbiden Patienten Anwendung findet.¹⁵

Durch bessere supportive Therapie, Spenderauswahl und Konditionierungsverfahren ist die Mortalität der Stammzelltransplantation im Verlauf der letzten ca. 20 Jahre insgesamt signifikant gesunken.¹⁶ Darüber hinaus konnte ein Rückgang der Infektionen nach Transplantation, insbesondere der invasiven Pilzinfektionen und Bakteriämien, beobachtet werden.¹⁷ Auch traten in den späteren letzten Jahren weniger Fälle von unkontrollierbarer GvHD auf.¹⁸ Patienten, die die ersten zwei Jahre nach allogener Stammzelltransplantation überleben und bis dahin nicht an einem Rezidiv erkrankt sind, haben eine 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 85%.¹⁹ Die häufigste Todesursache im langfristigen Verlauf ist weiterhin das Erkrankungsrezidiv, gefolgt von chronischer GvHD und Infektionen.²⁰

1.1.1 GvHD

Die „Graft-versus-Host“-Reaktion (GvHD) zählt zu den Hauptkomplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. Etwa 25% der Todesfälle nach allogener Stammzelltransplantation werden durch eine GvHD verursacht.²¹ Es kommt hierbei zu einer gewebeschädigenden, immunologisch vermittelten Inflammation in unterschiedlichen Organsystemen. Verantwortlich ist die Unfähigkeit des neu transplantierten adaptiven und angeborenen Immunsystems Toleranz gegenüber dem vorhandenen Gewebe und dessen HLA-System zu entwickeln. HLA-Moleküle sind Oberflächen-Antigene, die im Menschen auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden. Durch sie wird die „immunologische Identität eines Individuums“²² festgelegt. Über die HLA-Antigene erkennen T-Zellen, ob es sich um eine gesunde, körpereigene Zelle handelt oder eine körperfremde oder kranke Zelle, die im Rahmen der Immunabwehr zerstört wird. Stimmen also Spender-HLA-Antigene und Patienten-HLA-Antigene nicht überein, kann es sein, dass die T-Zellen des Spenders ihren neuen Wirt angreifen, da sie diesen als körperfremd identifizieren. Doch auch bei HLA-Identität kann nach einer allogenen Transplantation eine GvHD auftreten. Grund hierfür sind unterschiedliche Minor Histokompatibilitätsantigene (Minor H Antigene), von denen

¹⁴ Shimoni et al. 2006

¹⁵ Blaise et al. 2007

¹⁶ Gooley et al. 2010

¹⁷ Gooley et al. 2010

¹⁸ Gooley et al. 2010

¹⁹ Wingard et al. 2011

²⁰ Wingard et al. 2011

²¹ Gratwohl et al. 2005

²² Ferrara und Deeg 1991, S. 667, „An individual's immunologic identity“ [...]

bislang 54 verschiedene Typen identifiziert worden sind.²³ Auch sie spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Immunabwehr, da sie im Komplex mit den HLA-Antigenen die Immunantwort regulieren.

1.1.1.1 Klinische Manifestation

Es wird zwischen einer akuten und einer chronischen Form der GvHD unterschieden. Von einer akuten GvHD spricht man, wenn die Reaktion innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auftritt, danach wird die GvHD als chronisch bezeichnet.²⁴

Eine akute GvHD manifestiert sich klinisch an der Haut, dem Gastrointestinaltrakt und an der Leber, seltener auch an der Lunge. Die Ausprägung der Symptome variiert und kann beispielsweise an der Haut von Rötung und Juckreiz bis hin zu bullöser Hautablösung reichen. Die Klassifizierung der Schweregrade der akuten GvHD erfolgt klinisch je nach Ausprägung der Symptome anhand der Empfehlungen der „Consensus Conference on Acute GvHD Grading“ von 1994 (s. Tab.1).²⁵

Die chronische GvHD kann sich an fast allen Organen manifestieren. Hier zeigen sich vor allem fibrotische Umbauten und chronische Entzündungen.²⁶ Je nach Schweregrad wurde ursprünglich zwischen „limited disease“ und „extensive disease“ unterschieden (s. Tab.2).²⁷ In den neueren Empfehlungen aus dem Jahr 2005 wird bei der chronischen GvHD anhand eines detaillierten Scores zwischen einer milden, einer moderaten und einer schweren Reaktion unterschieden.²⁸

²³ Spierings 2014

²⁴ Ferrara und Deeg 1991

²⁵ Przepiorka et al. 1995

²⁶ Higman und Vogelsang 2004

²⁷ Shulman et al. 1980

²⁸ Filipovich et al. 2005

Tabelle 1: Einteilung der akuten GvHD

	Haut	Leber	Gastrointestinaltrakt
Stage			
1	Hautausschlag/Rötung <25% der Haut	Bilirubin 2-3mg/dl	Diarrhö >500ml/d
2	Hautausschlag/Rötung 25-50% der Haut	Bilirubin 3-6mg/dl	Diarrhö >1000ml/d
3	Hautausschlag/Rötung >50% der Haut	Bilirubin 6-15mg/dl	Diarrhö >1500ml/d
4	generalisiertes Erythem mit bullöser Hautaufreibung	Bilirubin > 15mg/dl	abdominelle Schmerzen mit oder ohne Ileus
Grade			
I	Stage 1-2	keine	keine
II	Stage 3 oder	Stage 1 oder	Stage 1
III	-	Stage 2-3 oder	Stage 2-4
IV	Stage 4 oder	Stage 4	-

Modifiziert nach Przepiorka, Weisdorf et al. 1995 -1994 Consensus Conference on acute GVHD grading

Tabelle 2: Einteilung der chronischen GvHD

Schweregrad	Klinische Merkmale
limited disease	eines oder beide der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> - lokale Hautbeteiligung - hepatische Dysfunktion
extensive disease	<ul style="list-style-type: none"> - generalisierte Hautbeteiligung - lokale Hautbeteiligung/hepatische Dysfunktion PLUS: <ul style="list-style-type: none"> • chronisch aggressive Hepatitis, Nekrose oder Zirrhose • Augenbeteiligung • Schleimhautbeteiligung • Beteiligung der Speicheldrüsen • Beteiligung anderer Zielorgane (z.B. Lunge)

Modifiziert nach Ferrara, Deeg 1991 Graft-versus-host-disease²⁹

²⁹ Ferrara und Deeg 1991

1.1.1.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten einer GvHD sind ein nicht verwandter Spender, ein Mismatch-Spender, Alter des Patienten, Alter des Spenders und die myeloablative Konditionierung.^{30,31,32,33} Die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) hingegen reduziert signifikant das Auftreten einer chronischen GvHD.^{34,35}

1.1.1.3 Prophylaxe der GvHD

Nach Transplantation werden die Patienten prophylaktisch mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt, um einer GvHD vorzubeugen. Entsprechend der 2014 veröffentlichten Empfehlungen wird als Standardprophylaxe nach myeloablativer Konditionierung eine Kombination aus den Cyclophilinantagonisten Cyclosporin A (CsA)/Tacrolimus und Methotrexat (MTX) gegeben.³⁶ Methylprednisolon, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclophosphamid und ATG ergänzen das Repertoire.³⁷ Nach RIC wird dagegen CsA in Kombination mit MMF als Prophylaxe empfohlen.³⁸ Die Verwendung von ATG führt sowohl bei nicht verwandten Spendern als auch bei verwandten Spendern zu einer signifikanten Verringerung der chronischen GvHD-Rate und wird standardmäßig eingesetzt.^{39,40} Welche Kombination letztendlich bei dem Patienten angewandt wird, ist sicherlich auch abhängig von der klinischen Erfahrung der einzelnen Zentren.

1.1.1.4 Therapie der GvHD

Eine akute GvHD I° ist nicht zwingend behandlungsbedürftig. Häufig kommen hier lokale Steroide zum Einsatz.⁴¹ Ab einer GvHD II° wird eine systemische Therapie mit Methylprednisolon angewendet.^{42,43} Liegt eine steroidrefraktäre GvHD vor, kommt eine Zweitlinientherapie zum Einsatz, wobei es hier noch keine Standardempfehlung gibt. Immunsuppressive Medikamente wie MMF, MTX oder ATG kommen unter anderem zum Einsatz, sowie auch die Methode der extrakorporalen Photopherese.⁴⁴

³⁰ Flowers, Mary E D et al. 2011

³¹ Jagasia et al. 2012

³² Kollman et al. 2001

³³ Couriel et al. 2004

³⁴ Finke et al. 2009

³⁵ Kröger et al. 2016

³⁶ Ruutu et al. 2014

³⁷ Apperley et al. 2012, S. 221 f.

³⁸ Ruutu et al. 2014

³⁹ Finke et al. 2009

⁴⁰ Kröger et al. 2016

⁴¹ Apperley et al. 2012, S. 223

⁴² Martin et al. 1990

⁴³ Ruutu et al. 2014

⁴⁴ Ruutu et al. 2014

Die Behandlungsindikation der chronischen GvHD richtet sich vor allem nach dem Schweregrad sowie der Progression der Symptome. In erster Linie wird auch bei der chronischen GvHD Methylprednisolon als Therapie eingesetzt, häufig in Kombination mit CsA.⁴⁵ Zeigt sich nach 4 Wochen keine Besserung der GvHD, ist von einer steroidrefraktären GvHD auszugehen und es muss auf alternative Behandlungsoptionen gewechselt werden.^{46,47} Zur Verfügung steht neben immunsuppressiven Medikamenten wie MMF, Tacrolimus und Rituximab auch hier die extrakorporale Photopherese. Eine standardisierte Zweitlinientherapie existiert bisher nicht.⁴⁸

1.1.1.5 Der GvL-Effekt

Wenngleich die GvHD als eine Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation gilt, so ist sie doch in Maßen erwünscht. Die Spender-T-Zellen richten sich nicht nur gegen die Zellen des Patienten, sie erkennen auch die Tumorzellen als fremd und eliminieren diese. Dieses Phänomen wird als „Graft-versus-Leukämie“ bzw. „Graft-versus-Lymphom“ (GvL) bezeichnet. 1990 veröffentlichten Horowitz et al. eine Studie, die sich mit dem Auftreten von Rezidiven nach Transplantation befasste. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die nach alloSCT eine GvHD entwickelten, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant niedriger ausfiel als bei Patienten ohne GvHD.⁴⁹ In dieser Studie konnte zudem eine Korrelation zwischen Schweregrad der GvHD und Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden: je schwerer die GvHD, desto geringer die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs. Eine der Vergleichsgruppen bestand aus Patienten, die ihre Stammzellen von ihrem eineiigen Zwilling erhalten hatten. In dieser Subgruppe war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs höher als bei Patienten, die nach Transplantation keine GvHD entwickelt hatten. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass es den GvL-Effekt auch ohne GvHD geben kann.⁵⁰

1.1.2 Infektionen

Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation sind ernst zu nehmende Komplikationen, die mit einer hohen Mortalität verbunden sind. Mindestens 10% der Todesfälle nach alloSCT sind auf Infektionen zurückzuführen, davon 36% durch

⁴⁵ Apperley et al. 2012, S. 228

⁴⁶ Apperley et al. 2012, S. 228

⁴⁷ Ruutu et al. 2014

⁴⁸ Ruutu et al. 2014

⁴⁹ Horowitz et al. 1990

⁵⁰ Horowitz et al. 1990

Bakterien, 31% durch Viren und 28% durch Pilze verursacht.⁵¹ Je nach post-Transplantationsphase lassen sich unterschiedliche Erregerspektren finden.

In der Prä-Engraftment-Phase innerhalb der ersten 30 Tage nach alloSCT ist der Patient aufgrund der bestehenden Panzytopenie einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Zudem entwickeln die Patienten als weitere Folge der Konditionierungstherapie häufig eine Mucositis der Mund- und gastrointestinalen Schleimhäute, sodass hier eine Eintrittspforte für Bakterien, Viren und Pilze besteht.⁵² In der Prä-Engraftmentphase werden die meisten Infektionen durch Bakterien verursacht, hauptsächlich durch Gram-negative Keime wie E.coli, gefolgt von Staphylokokken und Streptokokken.⁵³ Zudem besteht durch die vorhandene Neutropenie ein zusätzliches Risiko für invasive Pilzinfektionen, die in dieser Phase hauptsächlich von Spezies der Gattung Candida verursacht werden.⁵⁴ Als Infektionsquelle für invasive Candidiasis wird der Gastrointestinaltrakt vermutet.⁵⁵ Virale Infektionen werden in der Prä-Engraftmentphase vor allem durch Herpes simplex Viren ausgelöst, meist im Rahmen einer Reaktivierung.^{56,57}

In der sich anschließenden Post-Engraftment-Phase zwischen Tag 30-100 nach alloSCT besteht aufgrund des noch nicht vollständig ausgebildeten adaptiven Immunsystems weiterhin eine Immundefizienz. Bei zusätzlichem Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD (in der späten Phase > 100 Tage nach alloSCT) wird durch die notwendige Steroidtherapie das Auftreten von Infektionen zusätzlich gefördert.⁵⁸ Das Erregerspektrum verschiebt sich nach erfolgreichem Engraftment von Bakterien hin zu Viren, die nun die dominierenden Erreger in der Post-Engraftment- und späten Phase repräsentieren.^{59,60} Varizella zoster Viren (VZV) und Cytomegalieviren (CMV) sind in diesen Phasen für die meisten viralen Infektionen ursächlich.^{61,62} Invasive Pilzinfektionen mit Spezies der Gattung Aspergillus nehmen zu^{63,64} und korrelieren mit dem Vorhandensein einer GvHD.⁶⁵ Unter bakteriellen Erregern findet man in der

⁵¹ Gratwohl et al. 2005

⁵² Tomblyn et al. 2009, S. 5

⁵³ Park et al. 2006

⁵⁴ Apperley et al. 2012, S. 197

⁵⁵ Nucci und Anaissie 2001

⁵⁶ Apperley et al. 2012, S. 197

⁵⁷ Tomblyn et al. 2009, S. 8

⁵⁸ Tomblyn et al. 2009, S. 6–8

⁵⁹ Apperley et al. 2012, S. 198

⁶⁰ Tomblyn et al. 2009, S. 8

⁶¹ Park et al. 2006

⁶² Apperley et al. 2012, S. 198–199

⁶³ Neofytos et al. 2009

⁶⁴ Garcia-Vidal et al. 2008

⁶⁵ Park et al. 2006

späten Phase häufig bekapselte Bakterien wie Streptokokken. Zudem treten auch Infektionen mit *Pneumocystis jiroveci* auf.^{66,67}

1.2 Invasive Pilzinfektionen

Eine allogene Stammzelltransplantation prädestiniert für invasive Pilzinfektionen.

Zur tatsächlichen Inzidenz invasiver Pilzinfektionen nach allogener Stammzelltransplantation findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. Sie liegt in unterschiedlichen Studien zwischen 7,4% und 13,1%.^{68,69} Die meisten invasiven Pilzinfektionen werden durch den Schimmelpilz *Aspergillus* verursacht, gefolgt von der Hefespezies *Candida*.^{70,71,72} Generell sind in den letzten Jahren die Zahlen der Infektionen mit *Candida* gesunken, was auf die Einführung der Fluconazolprophylaxe zurückgeführt wird.^{73,74} Die Anzahl der Infektionen mit *Aspergillus* ist hingegen gleich geblieben.⁷⁵

Prinzipiell ist zu jedem Zeitpunkt nach Transplantation eine invasive Pilzinfektion möglich. Meist ist es jedoch eine Komplikation, die nach Tag +40^{76,77,78} und häufig auch nach Tag +100^{79,80,81} nach alloSCT auftritt.

Die Mortalitätsrate einer invasiven Aspergillose ist hoch. Patienten nach hämatologischer Stammzelltransplantation stellen mit 86,7% die Risikogruppe mit der höchsten Mortalitätsrate dar.⁸² In jüngeren Studien wird die Mortalitätsrate zwischen 35,5-55% angegeben.^{83,84} Die sinkenden Mortalitätsraten können zum einen auf die verbesserte Diagnostik mittels hochauflösender CT-Bildgebung und Galactomannan-Antigentests zurückgeführt werden.⁸⁵ Zum anderen gibt es durch die Weiterentwicklung

⁶⁶ Tomblyn et al. 2009, S. 8

⁶⁷ Apperley et al. 2012, S. 198–199

⁶⁸ Liu et al. 2015

⁶⁹ Garcia-Vidal et al. 2008

⁷⁰ Neofytos et al. 2009

⁷¹ Garcia-Vidal et al. 2008

⁷² Kontoyiannis et al. 2010

⁷³ Neofytos et al. 2009

⁷⁴ Kontoyiannis et al. 2010

⁷⁵ Neofytos et al. 2009

⁷⁶ Neofytos et al. 2009

⁷⁷ Kontoyiannis et al. 2010

⁷⁸ Garcia-Vidal et al. 2008

⁷⁹ Omer et al. 2013

⁸⁰ Liu et al. 2015

⁸¹ Garcia-Vidal et al. 2008

⁸² Lin et al. 2001

⁸³ Neofytos et al. 2009

⁸⁴ Ramos et al. 2011

⁸⁵ Pagano et al. 2010

der antifungalen Therapie mit Voriconazol und Posaconazol effektivere Therapieoptionen.⁸⁶

1.2.1 Pilzinfektion – possible, probable, proven

Patienten, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine invasive Pilzinfektion entwickeln, zeigen initial meistens unspezifische Symptome wie persistierendes Fieber oder atemabhängigen Thoraxschmerz, was die Diagnostik erschwert.

Im Jahre 2002 wurden von Ascioglu et al. Empfehlungen zu Diagnosekriterien veröffentlicht und im Jahr 2008 von Pauw et al. überarbeitet, die speziell für Tumorpatienten und Patienten nach hämatologischer Stammzelltransplantation gelten. Nach diesen Empfehlungen werden Pilzinfektionen in drei Kategorien unterteilt: „possible“ (möglich), „probable“ (wahrscheinlich) oder „proven“ (nachgewiesen).^{87,88}

Eine Pilzinfektion fällt unter die Kategorie „proven“, wenn es einen histopathologischen oder zytopathologischen Nachweis gibt, z.B. durch eine Biopsie oder eine Nadelaspiration des verdächtigen pilzinfizierten Gewebes. Auch ein kultureller Nachweis ist beweisend: Voraussetzung hierfür ist die Gewinnung absolut sterilen Materials mit klinischer Korrelation; ausgenommen sind Urin, eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) und Proben aus den Nasennebenhöhlen. Der Nachweis von Aspergillus in Blutkulturen reicht als Beweis nicht aus, da in diesem Fall häufig eine Kontamination der Probe vorliegt.⁸⁹

Ohne kulturellen oder pathologischen Nachweis kann eine invasive Pilzinfektion den Kategorien „probable“ oder „possible“ zugeordnet werden. Als Voraussetzung müssen bestimmte Ausgangskriterien erfüllt sein, die eine invasive Pilzinfektion begünstigen. Zu diesen Ausgangskriterien zählen nach den überarbeiteten Empfehlungen von 2008 eine allogene Stammzelltransplantation, eine lang andauernde immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden (mind. 0,3mg Prednison/kg KG/d über mehr als 3 Wochen), eine gegen T-Zellen gerichtete immunsuppressive Therapie sowie eine über 10 Tage anhaltende Neutropeniephase.⁹⁰ Um eine Pilzinfektion als „probable“ zu diagnostizieren, müssen neben dem Ausgangskriterium auch noch ein mikrobiologisches und ein klinisches Kriterium vorliegen. Zu den mikrobiologischen

⁸⁶ Ramos et al. 2011

⁸⁷ Ascioglu et al. 2002

⁸⁸ Pauw et al. 2008

⁸⁹ Pauw et al. 2008, S.1816, Tabelle 1: Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses

⁹⁰ Pauw et al. 2008, S.1817, Tabelle 2: Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses

Kriterien zählt der Nachweis von Schimmelpilzen aus dem Sputum, aus einer BAL oder aus Aspirat der Nasennebenhöhlen mittels direkter Mikroskopie, Zytologie oder Kultur. Auch der positive Nachweis des Galaktomannan-Antigens aus dem Blut oder der BAL zählt als mikrobiologisches Kriterium.⁹¹ Die klinischen Kriterien beziehen sich auf die jeweiligen Zielorgane. Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion der unteren Atemwege ist die CT-Diagnostik entscheidend. Bei den Patienten müssen typische, pilzverdächtige Veränderungen in der CT Untersuchung des Thorax zu finden sein. Zu diesen zählen „dichte, gut umschriebene Läsionen mit oder ohne Halo-Zeichen, sichelförmige Lufteinschlüsse und Kavernenbildung“.⁹² Ist kein mikrobiologischer Nachweis erfolgt, aber dafür sowohl das Ausgangskriterium und ein klinisches Kriterium erfüllt, spricht man von einer Pilzinfektion der Kategorie „possible“.

In den 2012 veröffentlichten Leitlinien der AGIHO (Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie) basieren die Empfehlungen zur Diagnostik einer möglichen invasiven Pilzinfektion auf den oben beschriebenen Kriterien.⁹³ Bei Patienten mit persistierendem Fieber in Neutropenie trotz adäquater antimikrobieller Antibiose und entsprechenden Risikofaktoren für eine Pilzinfektion sollte die Indikation zur Durchführung einer hochauflösenden CT Untersuchung gestellt werden. Es sollten mykologische Kulturen angelegt werden und das Material zusätzlich mikroskopisch auf verdächtige Erreger untersucht werden. Ein Galactomannan-Antigen-Test zum Nachweis von Aspergillus-Spezies wird in den Leitlinien routinemäßig empfohlen, da dieser bereits vor klinischen Symptomen positiv sein kann und sich zudem zur Kontrolle des Therapieerfolges eignet. Biopsien aus suspekten Arealen werden nur dann empfohlen, falls die Entnahme keine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellt und keine hohen Komplikationsraten zu erwarten sind. Generell empfiehlt die AGIHO in ihren Leitlinien, dass vor Einleitung einer antimykotischen Therapie die „höchstmögliche Evidenz zum Nachweis einer invasiven Pilzinfektion erbracht werden“⁹⁴ sollte.

1.2.2 Risikofaktoren

Wie bereits oben aufgeführt zählt ein supprimiertes Immunsystem zu den typischen prädestinierenden Faktoren für eine invasive Pilzinfektion (IFI).

Das Vorhandensein einer akuten GvHD ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Entwickeln einer IFI, wobei in einigen Studien eine GvHD ab einem Grading von III-IV

⁹¹ Pauw et al. 2008, S. 1817, Tabelle 2

⁹² Pauw et al. 2008, S. 1817, Tabelle 2, "Dense, well-circumscribed lesions with or without a halo-sign, Air-crescent sign, Cavity"

⁹³ Ruhnke et al. 2012

⁹⁴ Ruhnke und Böhme, A. et al. o. J. [2012], S. 4 (Druckversion)

als Risikofaktor beschrieben wird,^{95,96,97} in anderen eine GvHD ab einem Grading von II.^{98,99,100} Im späten Stadium nach Transplantation, also ≥ 100 Tage nach dem Transplantationszeitpunkt, trägt die Entwicklung einer chronischen extensiven GvHD zu einem erhöhten Risiko einer IFI bei.^{101,102} Das Risiko wird zudem durch die dann erforderliche Therapie mit hochdosierten Steroiden ($\geq 1\text{mg/kgKG/d}$ Prednisolon) aggraviert.^{103,104,105,106} Eine Reaktivierung des Cytomegalievirus wird in der Literatur als Risikofaktor für eine frühzeitige invasive Aspergillose nach Transplantation beschrieben.¹⁰⁷

Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer IFI sind ein erhöhtes Alter des Patienten sowie eine Fremdspender- oder eine Mismatch-Transplantation.^{108,109} War der Patient in der Vorgeschichte bereits einmal an einer IFI erkrankt, so ist dies ebenfalls ein Risikofaktor für das erneute Entwickeln einer IFI nach alloSCT.¹¹⁰

1.2.3 Medikamentöse Prophylaxe

1.2.3.1 Fluconazol

Die prophylaktische Gabe von Fluconazol nach allogener Stammzelltransplantation gilt als Standard, da hierdurch das Auftreten sowohl von oberflächlichen als auch von systemischen Pilzinfektionen durch Candida Spezies vermindert wird.^{111,112} Die Gabe von Fluconazol bis Tag 75 nach Transplantation verbessert das Gesamtüberleben und reduziert das Auftreten von schwerer gastrointestinaler GvHD (III-IV°).¹¹³ Fluconazol zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus und weist eine signifikant geringere Nebenwirkungsrate als Posaconazol¹¹⁴ oder Itraconazol¹¹⁵ auf. Im Vergleich zu Voriconazol scheint Fluconazol keinen Vorteil in Bezug auf Nebenwirkungen zu

⁹⁵ Liu et al. 2015

⁹⁶ Thursky et al. 2004

⁹⁷ Fukuda et al. 2003

⁹⁸ Marr et al. 2002

⁹⁹ Omer et al. 2013

¹⁰⁰ Martino et al. 2002

¹⁰¹ Marr et al. 2002

¹⁰² Fukuda et al. 2003

¹⁰³ Liu et al. 2015

¹⁰⁴ Thursky et al. 2004

¹⁰⁵ Martino et al. 2002

¹⁰⁶ Grow et al. 2002

¹⁰⁷ Mikulska et al. 2009

¹⁰⁸ Garcia-Vidal et al. 2008

¹⁰⁹ Kontoyiannis et al. 2010

¹¹⁰ Liu et al. 2015

¹¹¹ Goodman et al. 1992

¹¹² Slavin et al. 1995

¹¹³ Marr et al. 2000

¹¹⁴ Cornely et al. 2007

¹¹⁵ Marr et al. 2004

haben.¹¹⁶ Zudem weist Voriconazol wie auch Posaconazol und Itraconazol im Vergleich zu Fluconazol durch die zusätzliche Wirksamkeit gegen Schimmelpilze ein breiteres Spektrum auf.

1.2.3.2 Posaconazol

Posaconazol war ursprünglich nur als orale Suspension verfügbar. Mittlerweile gibt es Posaconazol auch als Tablette und als intravenöse Lösung.

In einem randomisierten Vergleich ließ sich durch ein geringeres Auftreten invasiver Aspergillosten die Überlegenheit von Posaconazol gegenüber Fluconazol/Itraconazol als Prophylaxe in der Neutropeniephase nach Induktionstherapie bei Patienten mit AML oder MDS nachweisen.¹¹⁷ Zudem zeigte sich in dieser Studie unter Posaconazol ein besseres Gesamtüberleben aufgrund einer geringeren Mortalitätsrate an IFI.

Auch bei Hochrisikopatienten nach allogener Stammzelltransplantation ließ sich zeigen, dass eine Prophylaxe mit Posaconazol zu signifikant weniger invasiven Aspergillosten führt als unter der Standardprophylaxe mit Fluconazol.¹¹⁸ Posaconazol verringerte in dieser Studie zudem signifikant die pilzspezifische Mortalität, allerdings konnte in Bezug auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen Posaconazol und Fluconazol festgestellt werden.

1.2.3.3 Voriconazol

Voriconazol ist wie Posaconazol sowohl gegen Hefe- als auch gegen Schimmelpilze wirksam und ist Therapie der Wahl bei der invasiven Aspergillose.¹¹⁹ Zudem kann Voriconazol bei bereits in der Vorgeschichte erwiesener oder wahrscheinlicher IFI in der Sekundärprophylaxe nach alloSCT eingesetzt werden, da sich hierunter niedrige Raten an Re-Infektionen verzeichnen ließen.¹²⁰

In der antimykotischen Primärprophylaxe nach alloSCT scheint Voriconazol im Vergleich zu Fluconazol bei Hochrisikopatienten einen Vorteil zu bieten. Gregis et al. verglichen in einer Studie aus dem Jahr 2010 Voriconazol mit Fluconazol/Itraconazol als Prophylaxe bei Patienten, die nach alloSCT wegen einer GvHD mit einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie behandelt wurden.¹²¹ Hier zeigte sich, dass Patienten unter Voriconazol signifikant weniger invasive Pilzinfektionen entwickelten

¹¹⁶ Wingard et al. 2010

¹¹⁷ Cornely et al. 2007

¹¹⁸ Ullmann et al. 2007

¹¹⁹ Herbrecht et al. 2002

¹²⁰ Cordonnier et al. 2010a

¹²¹ Gergis et al. 2010

als Patienten, die Fluconazol oder Itraconazol zur Prophylaxe einnahmen. Die Sterblichkeit an Pilzinfektionen konnte durch die prophylaktische Gabe von Voriconazol reduziert werden, in der Gesamtmortalität zeigte sich jedoch ein vergleichbares Outcome zwischen Voriconazol und Fluconazol/Itraconazol.

1.2.3.4 Itraconazol

In der Literatur findet man zwei Studien, die die Wirksamkeit von Itraconazol als Pilzprophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation mit der von Fluconazol vergleichen. Itraconazol ist hier dem Fluconazol überlegen, was das Auftreten von Schimmelpilzinfektionen angeht.^{122,123} In Bezug auf die gesamten invasiven Pilzinfektionen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten gezeigt werden.¹²⁴ Unter Itraconazol traten jedoch deutlich häufiger Nebenwirkungen auf als unter Fluconazol. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder abdominelle Schmerzen. Bei fast einem Drittel der Patienten musste die Gabe von Itraconazol aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen werden.^{125,126}

1.2.4 HEPA-Filter

Neben der medikamentösen Prophylaxe tragen auch einfache Verhaltensweisen dazu bei, dem Auftreten von invasiven Pilzinfektionen vorzubeugen. In den 2009 veröffentlichten „Guidelines for preventing opportunistic infectious complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective“ findet man die starke Empfehlung, sich vor Kontakt mit einem Patienten nach Transplantation gründlich die Hände zu waschen, um das Übertragen von Candidahyphen zu minimieren.¹²⁷

In den Richtlinien findet man zudem Empfehlungen, die die Krankenhauseinrichtung und die Umwelteinflüsse bei allogener Stammzelltransplantation betreffen. Demnach sollen sich die Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes nach alloSCT in speziellen Räumen aufhalten, die folgende Kriterien erfüllen:

- „≥ 12 Luft-Austausche pro Stunde
- Ausstattung der Räume mit HEPA-Filtern (HEPA= High Efficiency Particulate Airfilter), die eine Filter-Effizienz von 99,97% aufweisen und Partikel mit einem Durchmesser von $\geq 0,3\mu\text{m}$ herausfiltern [...]

¹²² Winston et al. 2003

¹²³ Marr et al. 2004

¹²⁴ Marr et al. 2004

¹²⁵ Winston et al. 2003

¹²⁶ Marr et al. 2004

¹²⁷ Tomblyn et al. 2009, S. 34

- gerichteter Luftstrom, von einer Seite des Raumes zur gegenüberliegenden Seite des Raumes
- kontinuierlich positive Luftdruckdifferenz von Patientenzimmer zum Gang $\geq 2,5$ Pa
- gut abgedichtete Räume [...], um zu verhindern, dass Luft von draußen und damit Sporen eindringen können [...]¹²⁸

Der Einfluss von HEPA-Filtern auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation wurde an 5065 Patienten untersucht. Das Überleben konnte durch Isolation der Patienten in mit HEPA-Filtern ausgestatteten Räumlichkeiten, verglichen zur konventionellen Isolation, signifikant verbessert werden.¹²⁹ Zurückzuführen waren die Ergebnisse auf eine Reduktion der Mortalität innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation. In der Subgruppe der Patienten, die ein Transplantat eines Fremdspenders oder eines nicht-identischen verwandten Spenders erhielten, traten unter der Isolation mit HEPA-Filtern signifikant weniger invasive Pilzinfektionen auf.¹³⁰

1.3 Posaconazol oder Fluconazol als Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation?

1.3.1 Posaconazol als empfohlene Prophylaxe bei GvHD

Die Studie „Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease“ von Ullmann et al. aus dem Jahre 2007 führte zur Empfehlung von Posaconazol als Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation für Hochrisikopatienten.¹³¹ Da diese Studie den Anstoß für diese Doktorarbeit gab, soll sie im Folgenden näher erläutert werden.

Bei der besagten Studie handelt es sich um eine internationale randomisierte Doppelblindstudie, die die Wirksamkeit von Posaconazol mit der von Fluconazol als Prophylaxe in Hochrisikopatienten nach allogener Stammzelltransplantation verglich. Als Hochrisikopatienten wurden Patienten mit GvHD angesehen. Daher wurden in dieser Studie Patienten eingeschlossen, die nach Transplantation an einer akuten GvHD II-IV° oder einer chronischen extensiven GvHD litten oder einer besonders starken immunsuppressiven Therapie ausgesetzt waren (Hochdosis-

¹²⁸ Tomblyn et al. 2009, S. 45 f.

¹²⁹ Passweg et al. 1998

¹³⁰ Passweg et al. 1998

¹³¹ Maertens et al. 2011

Glukokortikoidtherapie $\geq 1\text{mg/kg/d}$, ATG oder mindestens 2 immunsuppressive Medikamente in Kombination). Es wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die in der Vergangenheit bereits an einer invasiven Pilzinfektion erkrankt waren oder wenn eine hepatische oder renale Dysfunktion vorlag. Der Behandlungszeitraum betrug 112 Tage. Endpunkte waren außerdem nachgewiesene Pilzinfektion (Kategorie „proven“ oder „probable“), Abbruch der Studienmedikation und Tod des Patienten. 301 Patienten wurden der Posaconazolgruppe zugeteilt, 299 Patienten erhielten Fluconazol. Zur Detektion möglicher Pilzinfektionen wurden alle 2 Wochen mikrobiologische Untersuchungen auf mögliche Pilzbesiedlungen sowie Bestimmung des Galaktomannan-Antigens durchgeführt. Angaben zu einer Ausstattung der Patientenzimmer mit HEPA-Filtern lassen sich nicht finden.

Im Behandlungszeitraum wurden 43 Pilzinfektionen festgestellt, die als „proven“ oder „probable“ eingestuft werden konnten. 16 dieser Pilzinfektionen wurden in der Posaconazolgruppe nachgewiesen, 27 Fälle in der Fluconazolgruppe. Angaben zu Pilzinfektionen der Kategorie „possible“ wurden nicht gemacht. Die hauptsächlichen Erreger stellten in beiden Gruppen Aspergilluspezies dar.

In Bezug auf die Entwicklung von IFI zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der Posaconazol- und Fluconazolgruppe. Unter Posaconazol konnte allerdings die Anzahl der invasiven Aspergillosen signifikant reduziert werden. Invasive Pilzinfektionen als Todesursache traten in der Fluconazolgruppe häufiger auf als in der Posaconazolgruppe. Das Gesamtüberleben war jedoch in beiden Studienpopulationen vergleichbar.

1.3.2 Pilzprophylaxe am Universitätsklinikum Marburg

Nach Veröffentlichung der Ullmann-Studie wurde Posaconazol in der Prophylaxe bei GvHD-Hochrisikopatienten zugelassen. Die Arbeit wurde jedoch kritisch gesehen. In einem Editorial zur Studie wurde insbesondere auf die NNT (number needed to treat) hingewiesen, um einen Patienten vor einer IFI durch eine Schimmelpilz-Spezies zu bewahren. Diese ist entscheidend von der Inzidenz von Pilzinfektionen am Standort abhängig: Ist die Inzidenz sehr gering (z.B. bei guter Bausubstanz, konsequenter Anwendung hygienischer Leitlinien und Einsatz von HEPA-Filtern), minimiert sich die Nutzen/Risiko Ratio durch Posaconazol und die Nachteile überwiegen.¹³²

Am Universitätsklinikum Marburg wurde daher die Behandlungsstrategie einer Standardprophylaxe mit Fluconazol nach allogener Stammzelltransplantation grundsätzlich zunächst beibehalten. Entwickelt ein Marburger Transplantationspatient

¹³² de Pauw, Ben E und Donnelly 2007

jedoch eine GvHD, wird besonders auf klinische Anzeichen einer Pilzinfektion geachtet und bei Verdacht frühzeitig eine Bildgebung mittels CT veranlasst. Serologische Untersuchungen wie der Galaktomannan-Antigen-Test werden hingegen nicht standardmäßig durchgeführt. Bereits bei klinischem Verdacht oder CT-morphologischen Zeichen einer möglichen Pilzinfektion wird unmittelbar auf eine Schimmelpilz-wirksame Therapie mit Voriconazol oder Posaconazol umgestellt. Nur bei Patienten, die bereits vor Transplantation - im Rahmen der Vortherapie - wegen des Verdachts auf eine IFI ein Schimmelpilz-wirksames Antimykotikum erhalten hatten, wurde eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe mit Posaconazol oder Voriconazol konsequent auch nach alloSCT fortgeführt. Die allogenen Stammzelltransplantationen werden auf einer eigens dafür vorgesehenen Station durchgeführt, deren Patientenzimmer alle mit HEPA-Filtern ausgestattet sind, um so auch nicht-medikamentöse Prophylaxemaßnahmen zu gewährleisten.

Ziel der Studie war es, zunächst die Inzidenz und Mortalität von IFI nach allogener Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Marburg unter der hier verfolgten konservativen antimykotischen Prophylaxestrategie zu analysieren. Insbesondere sollte die Rate an IFI in der Kohorte der GvHD-erkrankten Hochrisikopatienten mit der Standardrisikogruppe verglichen werden. Dabei war es insbesondere von Interesse, ob eine Fluconazolprophylaxe auch in der Hochrisikogruppe weiterhin vertretbar ist oder durch Aspergillus-wirksame Antimykotika wie Voriconazol oder Posaconazol ersetzt werden sollte. Darüber hinaus sollten weitere mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer IFI untersucht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Datenerhebung

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die während des Zeitraums Mai 2002 bis August 2011 am Universitätsklinikum Marburg mittels allogener Stammzelltransplantation therapiert worden sind. Die Patientendaten stammen dementsprechend aus den Dokumentationen und Befunden der stationären Aufenthalte vor, während und nach der Transplantation sowie der Nachsorge in der hämatologischen Ambulanz. Es wurden keine Ausschlusskriterien festgelegt.

2.1.1 Recherche der Patientendaten

Die Patientendaten wurden anhand der elektronisch gespeicherten Dokumente recherchiert, die während der stationären Klinikaufenthalte und der ambulanten Nachsorge durch das medizinische Personal des Universitätsklinikums Marburg verfasst worden sind. Diese umfassten Arztbriefe, Laborbefunde, mikrobiologische Befunde, ärztliche Konsile aus anderen Fachabteilungen, histologische und pathologische Befunde, radiologische Befunde (insbesondere CT-Thorax-Untersuchungen) sowie Medikationseinträge bei Entlassung. Bei den Patienten, die nach Transplantation an einer invasiven Pilzinfektion erkrankten, wurde zusätzlich auf die archivierten Krankenakten zurückgegriffen, anhand derer man durch die Visitenkurven und Pflegedokumentation den genauen stationären Verlauf nachvollziehen konnte. Speziell bei diesen Patienten war eine detaillierte und genaue Auswertung der einzelnen Parameter wie z.B. Pilzprophylaxe nach Transplantation und Auftreten einer GvHD von besonderem Interesse für die vorliegende Studie.

In einzelnen Fällen konnten nicht alle Daten vollständig erhoben werden. Dies traf vor allem auf die Patienten zu, die in den Jahren 2002 oder 2003 transplantiert wurden, da hier die elektronische Dokumentation noch sehr viel ungenauer war. Hauptsächlich davon betroffen war die Kategorie „Remissionsstatus zu alloSCT“.

Eine Datenauswertung von mindestens 2 Jahren Nachbeobachtungszeit war bei den meisten Patienten möglich. Vereinzelt gab es Patienten, die nicht regelmäßig zur Nachsorge in der Ambulanz erschienen und deren genauer Krankheitsverlauf dementsprechend lückenhaft ist, was laut Dokumentation zum einen an der Non-Compliance mancher Patienten lag oder aber daran, dass die Patienten eine heimatnahe Betreuung wünschten.

2.1.2 Erhobene Merkmale

Folgende Merkmale wurden bei den Patienten für die Auswertung erhoben:

- Geschlecht
- Alter bei alloSCT
- Diagnose
- CT-Thorax Befund vor alloSCT
- Pilzinfektion vor alloSCT
- Spender (verwandt vs. Fremdspender)
- HLA-mismatch
- Remissionsstatus vor alloSCT
- Konditionierung (MA vs. RIC)
- TBI in der Konditionierung
- ATG in der Konditionierung
- Zeit bis Engraftment [d]
- GvHD-Prophylaxe
- Pilzprophylaxe
- Entwicklung einer GvHD:
 - zeitliches Auftreten nach alloSCT
 - Grading der akuten GvHD anhand Organmanifestation
 - chronisch limited oder extensive GvHD
 - Therapie
- CMV Reaktivierung
- CT-Thorax Befund nach alloSCT
- Pilzinfektion nach alloSCT ("proven", "probable", "possible")
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)
- Todesursache

2.1.3 Die Patienten

In der Studie wurden Daten von insgesamt 290 Patienten ausgewertet (s. Tab.3). Das mediane Alter des Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei 45 Jahren bei einer Altersspanne von 16 bis 72 Jahren. Insgesamt wurden mehr Männer als Frauen in besagtem Zeitraum in Marburg transplantiert (60,7% vs. 39,3%). Bei den Diagnosen, die zur Indikation der allogenen Stammzelltransplantation führten, handelte es sich um akute und chronische Leukämien, Non-Hodgkin- (NHL) und Hodgkin-Lymphome (HL), Multiple Myelome (MM), Myelodysplastische Syndrome (MDS) und schwere aplastische Anämien (SAA). Das Patientenkollektiv wurde für die weitere Auswertung in eine Standard- und eine Risikogruppe unterteilt.

2.1.3.1 Definition der Risikogruppe

Basierend auf den Einschlusskriterien der Ullmann-Studie, die zur Zulassung einer Aspergillus-wirksamen antimykotischen Prophylaxe in Hochrisikopatienten nach alloSCT führte,¹³³ wurden in dieser Analyse folgende Patienten als „Risikogruppe“ definiert:

1. Patienten, die nach Transplantation an einer akuten GvHD II-IV° litten und deswegen zusätzlich immunsuppressiv therapiert wurden mit:
 - mindestens 1mg/kg KG/d Methylprednisolonoder
 - ATG
 - Steroid-sparenden Medikamenten wie z.B. Tacrolimus, CsA, MMF oder MTX.¹³⁴
2. Patienten, die nach Transplantation an einer chronischen extensiven GvHD litten und deswegen immunsuppressiv therapiert wurden mit entweder:
 - jeden zweiten Tag mindestens 0,8mg/kg KG Methylprednisolon bzw. 1mg/kg KG Prednisolonoder
 - zur laufenden Immunsuppression zur Behandlung der GvHD eine weitere zusätzliche immunsuppressive Therapie erhielten, sodass mindestens zwei verschiedene Therapien gleichzeitig verwendet wurden; hierzu zählten neben medikamentösen Möglichkeiten auch Behandlungen wie die Photopherese oder die PUVA-Therapie.¹³⁵

¹³³ Ullmann et al. 2007

¹³⁴ Ullmann et al. 2007 Appendix S.2

¹³⁵ Ullmann et al. 2007 Appendix S.2f

Anhand dieser Kriterien wurden aus dem Gesamtpatientenkollektiv 90 Patienten der Risikogruppe zugeteilt. Vier weitere Patienten erfüllten aufgrund einer schweren GvHD formal ebenfalls die Kriterien für den Einschluss in die Risikogruppe, da diese jedoch eine IFI vor Auftreten der GvHD entwickelten, wurden sie der Standardgruppe zugewiesen.

Die Patienten aus der Risikogruppe waren zum Zeitpunkt ihrer Transplantation zwischen 17 und 69 Jahre alt, das mediane Alter lag bei 46 Jahren. In der Risikogruppe gab es mehr Männer als Frauen (70,0% vs. 30,0%). Diagnosen, die zur alloSCT führten, waren akute und chronische Leukämien, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Multiple Myelome, Myelodysplastische Syndrome und schwere aplastische Anämien (s. Tab.3).

Tabelle 3: Patientencharakteristika – no. (%)

	Gesamtkollektiv	Risikogruppe
	290	90
Alter		
medianes Alter	45 J	46 J
Altersspanne	16-72 J	17-69 J
Geschlecht		
männlich	176 (60,7)	63 (70,0)
weiblich	114 (39,3)	27 (30,0)
Diagnosen		
ALL	38 (13,1)	8 (8,9)
AML	161 (55,5)	52 (57,8)
CLL	8 (2,8)	6 (6,7)
CML	22 (7,6)	5 (5,6)
NHL	23 (7,9)	9 (10,0)
HL	2 (0,7)	1 (1,1)
MM	11 (3,8)	3 (3,3)
MDS	20 (6,9)	4 (4,4)
SAA	5 (1,7)	2 (2,2)
Spender		
FAM	110 (37,9)	45 (50,0)
UD	167 (57,6)	44 (48,9)
<i>unbekannt</i>	13 (4,5)	1 (1,1)
Mismatch		
match	221 (76,2)	74 (82,2)
mismatch	54 (18,6)	16 (17,8)
<i>unbekannt</i>	15 (5,2)	-
Remissionsstatus		
CR	134 (46,2)	42 (46,7)
Non-CR	106 (36,6)	42 (46,7)
<i>unbekannt</i>	50 (17,2)	6 (6,7)
Konditionierung		
MA	154 (53,1)	46 (51,1)
RIC	127 (43,8)	44 (48,9)
TBI	161 (55,5)	50 (55,6)
ATG	207 (71,4)	51 (56,7)
CMV		
Infektion nach alloSCT	83 (28,6)	32 (35,6)
Pilzprophylaxe nach alloSCT		
Fluconazol	190 (65,5)	76 (84,4)
Aspergillus-wirksame Prophylaxe	60 (20,7)	14 (15,6)
<i>unbekannt</i>	40 (13,8)	-
Pilzinfektion vor alloSCT		
	31 (10,7)	12 (13,3)
Survival		
2 Jahre nach alloSCT	168 (57,9)	59 (65,6)

2.2 Methoden

2.2.1 Klassifizierung der GvHD

Da die Entwicklung und die Schwere einer GvHD bei den Patienten ausschlaggebend für die Unterteilung in Standard- und Risikogruppe waren, ist es wichtig diese genau zu klassifizieren (s. Tab.4).

Zunächst einmal muss zwischen einer akuten und einer chronischen GvHD unterschieden werden. Die Differenzierung erfolgte anhand des zeitlichen Auftretens: Bis zu 100 Tage nach der Transplantation wurde die Reaktion einer akuten, ab Tag 100 einer chronischen GvHD zugeordnet.¹³⁶

Die Einteilung des Schweregrades der akuten GvHD richtete sich bei den Patienten klinisch nach den Empfehlungen der „1994 Consensus Conference on Acute GvHD Grading“ von Przepiorka et al (s. Tab.1, Kapitel 1.1.1).¹³⁷

Die Klassifizierung der chronischen GvHD basierte bei den Patienten auf dem Vorschlag von Shulman et al. aus dem Jahre 1980 in die Kategorien „limited disease“ und „extensive disease“ (s. Tab.2, Kapitel 1.1.1).¹³⁸

Tabelle 4: Auftreten einer GvHD im Gesamtpatientenkollektiv – no. (%)

akute GvHD - Grading	
I°	37 (12,8)
II°	36 (12,4)
III°	31 (10,7)
IV°	16 (5,5)
chronische GvHD	
limited disease	40 (13,8)
extensive disease	34 (11,7)

¹³⁶ Ferrara und Deeg 1991

¹³⁷ Przepiorka et al. 1995

¹³⁸ Shulman et al. 1980

2.2.2 Pilzinfektionen vor und nach Transplantation

Bei den 290 Studienpatienten wurden sowohl das Auftreten einer Pilzinfektion vor Transplantation als auch das Auftreten nach Transplantation recherchiert.

Ob der Patient eine Pilzinfektion nach Transplantation entwickelte, wurde anhand der definierten Kriterien der EORTC/MSG Gruppe nachvollzogen und entsprechend den Kategorien „proven“, „probable“ und „possible“ zugeordnet (s. Kapitel 1.2.1).¹³⁹ Der Schwerpunkt wurde vor allem auf die Auswertung der CT-Thoraxbilder nach Transplantation gesetzt. Alle Aufnahmen, die laut radiologischem Befund pilzverdächtige oder nicht eindeutig einzuordnende Veränderungen zeigten, wurden noch einmal extra für diese Studie in Kooperation mit der Radiologie der Universitätsklinik Marburg ausgewertet.

Die Angabe einer Pilzvorinfektion wurde aus den in den Arztbriefen angegebenen Vorerkrankungen entnommen. Durch das Vorhandensein von CT-Bildern vor Transplantation konnte bei diesen Patienten eine erneute Pilzinfektion nach Transplantation über neu aufgetretene oder zunehmende Läsionen in der CT-Thoraxbildgebung festgelegt werden.

2.3 Angaben zur Statistik

2.3.1 Studienbeschreibung

Bei dem vorliegenden Studiendesign handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der das Auftreten invasiver Pilzinfektionen nach Transplantation bei unterschiedlicher Risikoexposition untersucht werden sollte.

290 Patienten wurden analysiert, die im Zeitraum Mai 2002 – August 2011 in Marburg einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen worden sind. Der Beobachtungszeitraum nach Transplantation wurde auf zwei Jahre festgelegt. Als Primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion definiert. Weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben und Tod als Folge einer IFI.

2.3.2 Statistische Auswertung

Anhand der gesammelten Daten sollten zunächst die Transplantationscharakteristika der allogenen stammzelltransplantierten Patienten des Universitätsklinikums Marburg durch deskriptive Statistiken dargestellt werden. Diese Darstellung dient auch der

¹³⁹ Pauw et al. 2008

hämatologischen Klinik als eine übersichtliche Zusammenfassung ihrer Transplantationen zwischen 2002 und 2011.

Im Mittelpunkt der Studie steht die Entwicklung invasiver Pilzinfektionen nach Transplantation. Die Patienten sollten auf die Inzidenz und Mortalität invasiver Pilzinfektionen untersucht werden.

Des Weiteren wurde das gesamte Patientenkollektiv auf mögliche Risikofaktoren untersucht, die das Entstehen einer invasiven Pilzinfektion begünstigen können (s. Tab.5). Dazu wurden die ermittelten Transplantationscharakteristika zunächst univariat mittels Logrank-Test auf das Entstehen einer Pilzinfektion getestet. Anschließend wurden die Risikofaktoren in einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regression miteinander verglichen, um so mögliche gegenseitige Beeinflussungen aufzudecken. Das Gleiche wurde anschließend gesondert für das Patientenkollektiv der prädefinierten Risikogruppe (2.1.3.1) durchgeführt.

Tabelle 5: Getestete Risikofaktoren

Risikofaktor	Merkmalsausprägung
Risikogruppe	ja/nein
Pilzinfektion vor alloSCT	ja/nein
Remissionsstatus vor alloSCT	CR/Non-CR
Spender	FAM/UD
mismatch	ja/nein
Konditionierung	MA/RIC
TBI	ja/nein
ATG	ja/nein
CMV Reaktivierung	ja/nein
Pilzprophylaxe nach alloSCT	Fluconazol/Aspergillus-wirksame Prophylaxe

2.3.3 Statistische Software

Die Patientendaten wurden zunächst tabellarisch gesammelt mit Hilfe von Microsoft® Excel® 2010, Version 14.0.7159.5000, Bestandteil von Microsoft Office Home and Student 2010, © 2010 Microsoft Corporation. Mit derselben Software wurde die Abbildung 1 erstellt.

Die statistische Auswertung der gesammelten Patientendaten erfolgte mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics, Version 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Pilzinfektionen

Der Beobachtungszeitraum der Patienten reichte von 4 bis 730 Tage nach Transplantation. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 579 Tagen. Vorzeitige Endpunkte waren Tod eines Patienten oder Kontaktabbruch zur Universitätsklinik Marburg, was zum einen an dem Wunsch einer heimatnahen Weiterbetreuung lag oder aber in seltenen Fällen laut Dokumentation an der Incompliance der Patienten hinsichtlich einer regelmäßigen Nachsorge.

3.1.1 Inzidenz und Letalität der Pilzinfektionen

Von 290 Patienten entwickelten insgesamt 26 Patienten eine invasive Pilzinfektion im festgelegten Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Transplantation. Ein 27. Fall einer invasiven Pilzinfektion konnte recherchiert werden, jedoch ereignete sich dieser an Tag 1081 nach Transplantation und lag damit außerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraumes.

Die Inzidenz der Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion innerhalb der ersten 2 Jahre nach alloSCT **betrug im gesamten Patientenkollektiv 8,97% (n=26/290). Innerhalb der Risikogruppe betrug die Inzidenz 7,78% (n=7/90).**

Von den insgesamt 26 aufgetretenen Fällen invasiver Pilzinfektionen wurden 22 Fälle anhand CT-morphologischer Kriterien in die Kategorie „possible“ eingeteilt. Bei 2 Patienten konnte die Pilzinfektion durch mikrobiologische Nachweise von Aspergillus als „probable“ eingestuft werden: bei einem Patienten aus einem Nasennebenhöhlenaspirat, bei dem anderen Patienten aus einer bronchoalveolären Lavage. In 2 Fällen konnte die Pilzinfektion als „proven“ klassifiziert werden, da hier die Aspergillose post mortem bei der Obduktion gesichert wurde (s. Tab.6). Beide Patienten erhielten eine antimykotische Therapie, da durch auffällige CT-Bilder bereits klinisch der Verdacht einer invasiven Pilzpneumonie bestand.

Von den 26 Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation eine invasive Pilzinfektion entwickelten, verstarb ein Patient an den Folgen der Infektion. **Die Letalitätsrate der invasiven Pilzinfektionen lag damit bei 3,85% im Gesamtkollektiv (1/26).** In der Risikogruppe verstarb kein Patient an einer invasiven Pilzinfektion (s. Tab.6).

Tabelle 6: Inzidenz und Letalität invasiver Pilzinfektionen

	Gesamtkollektiv	Risikogruppe
	290 Patienten	90 Patienten
Inzidenz (Pilzinfektion) – no. (%)		
	26 (8,97)	7 (7,78)
possible	22 (84,6)	7 (100,0)
probable	2 (7,7)	-
proven	2 (7,7)	-
pilzspezifische Letalität – no. (%)		
	1 (3,85)	0

3.1.2 Zeitliches Auftreten der Pilzinfektionen

Die erste Pilzinfektion trat an Tag 6, die letzte Pilzinfektion an Tag 701 nach Transplantation auf. Der Median für das zeitliche Auftreten einer Pilzinfektion betrug **im Gesamtpatientenkollektiv** 117 Tage nach Transplantation.

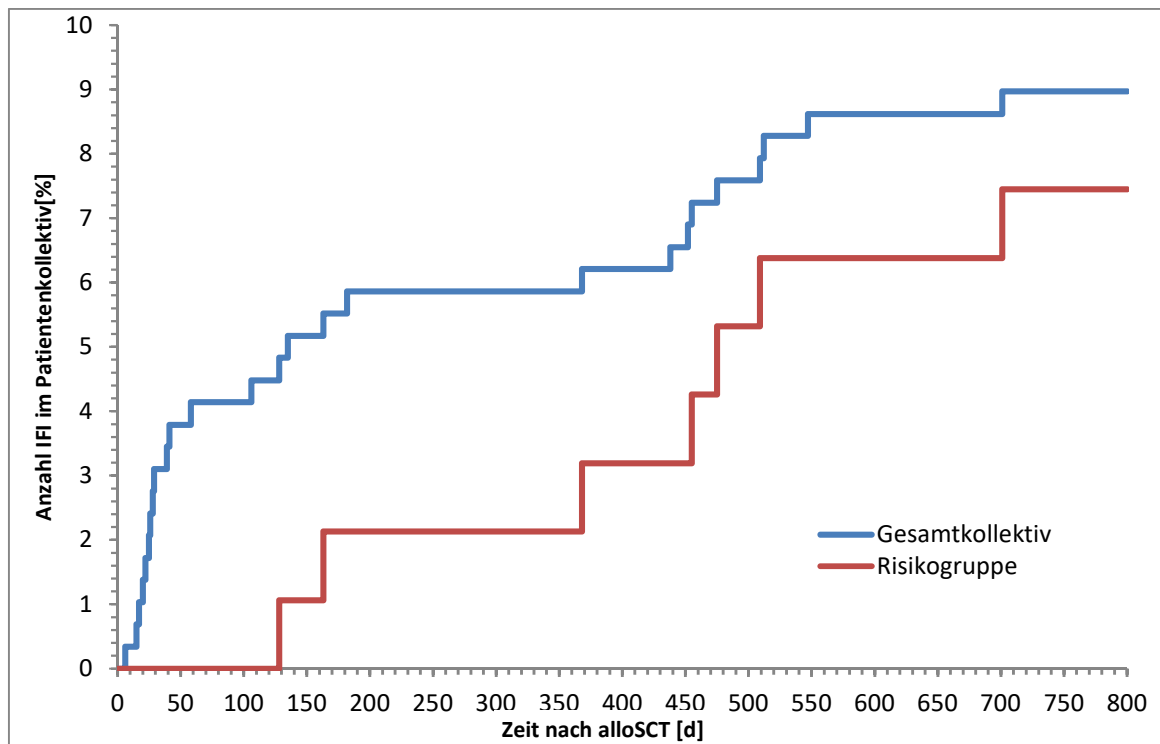
Neun der insgesamt 26 invasiven Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv (34,62%) fielen zeitlich in die Prä-Engraftmentphase (Tag 0-30 nach alloSCT). In der Post-Engraftmentphase (30-100 Tage nach alloSCT) traten 3 invasive Pilzinfektionen auf (11,54%). Über die Hälfte der Pilzinfektionen (53,84%) wurde erst in der späten Phase nach Transplantation (>100 Tage nach alloSCT) nachgewiesen (s. Tab.7; Abb.1).

In unserer prädefinierten Risikogruppe (2.1.3.1) lag der Median für das zeitliche Auftreten einer Pilzinfektion bei 455 Tagen nach Transplantation. Die erste Pilzinfektion wurde in diesem Subkollektiv an Tag 128 diagnostiziert, die letzte an Tag 701 nach Transplantation. Damit traten alle Fälle in der späten Phase nach Transplantation auf (s. Tab.7; Abb.1).

Tabelle 7: Zeitliches Auftreten der invasiven Pilzinfektionen

	Pilzinfektionen (Gesamtkollektiv) – no. (%)	Pilzinfektionen (Risikogruppe) – no. (%)
	26	7
Zeit nach alloSCT [d]		
0 - 30	9 (34,6)	-
30 - 100	3 (11,5)	-
> 100	14 (53,8)	7 (100,0)

Abbildung 1: Zeitliches Auftreten der invasiven Pilzinfektionen – Gesamtkollektiv & Risikogruppe



3.2 Univariate Testung möglicher Risikofaktoren

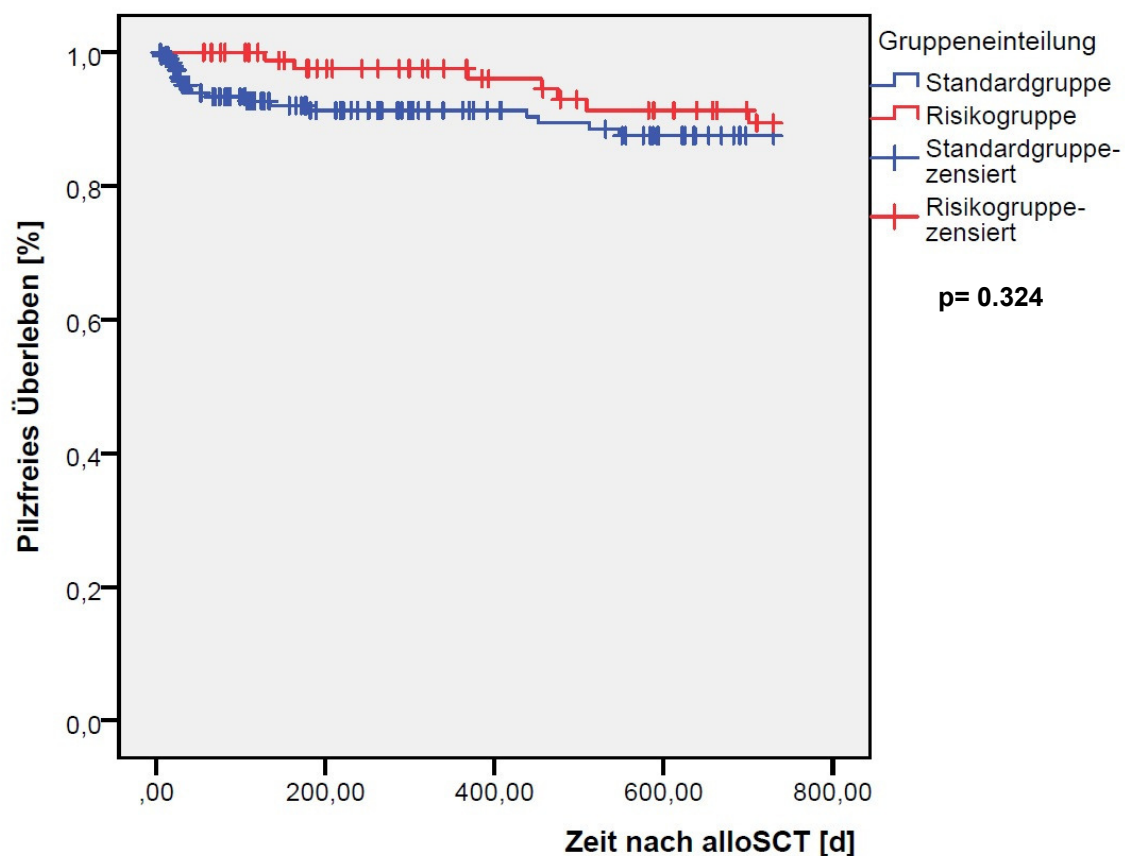
3.2.1 Standardgruppe vs. Risikogruppe

**Tabelle 8: Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv:
Standardgruppe vs. Risikogruppe**

	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
Standardgruppe	200	19 (9,50)	0,324
Risikogruppe	90	7 (7,78)	
Gesamt	290	26	

Im Hinblick auf die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion nach Transplantation wurden die Patienten aus der prädefinierten Risikogruppe (n=90) mit den Patienten aus der Standardgruppe (n=200) verglichen. In der Standardgruppe entwickelten 19 Patienten (9,5%) eine Pilzinfektion, in der Risikogruppe wurde bei 7 Patienten (7,78%) eine Pilzinfektion festgestellt (s. Tab.8). Es konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,324$), sodass in unserer Studienpopulation die Wahrscheinlichkeit an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken zwischen Standard- und Risikogruppe vergleichbar war (s. Abb.2).

**Abbildung 2: Pilzinfektions-freies Überleben im Gesamtkollektiv:
Standardgruppe vs. Risikogruppe**



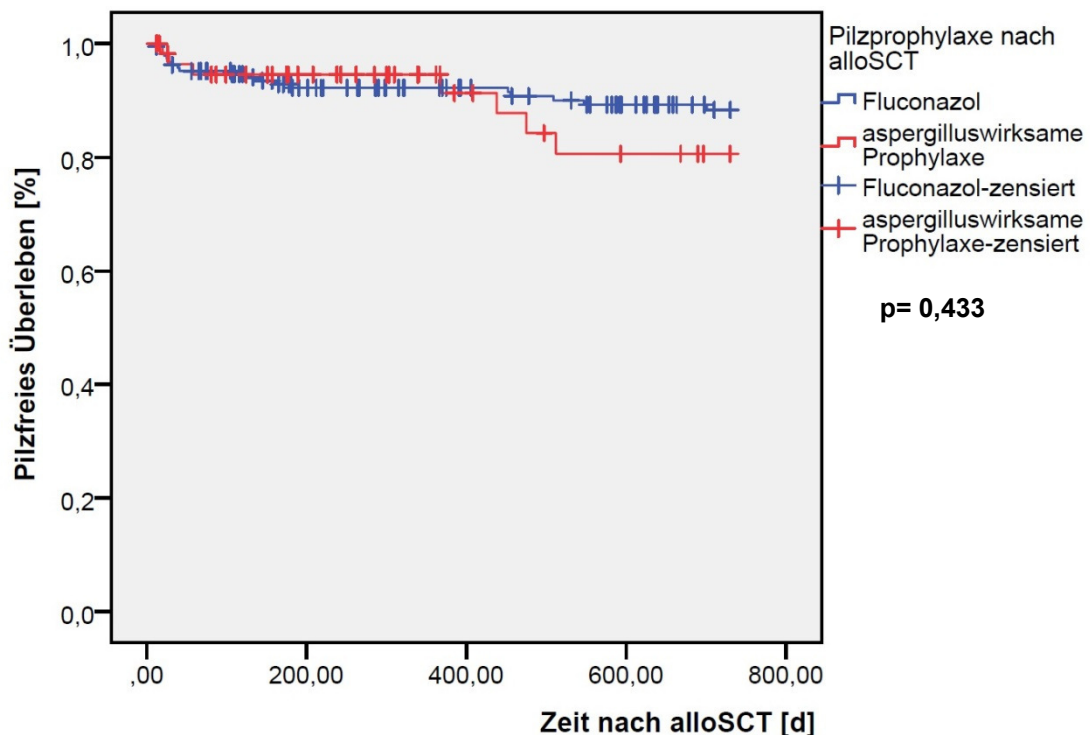
3.2.2 Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe

**Tabelle 9: Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv:
Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe**

	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
Fluconazol	190	19 (10,0)	0,433
Aspergillus-wirksame Prophylaxe	60	7 (11,67)	
Gesamt	250	26	

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion wurde hinsichtlich der eingesetzten antimykotischen Prophylaxe nach Transplantation miteinander verglichen. Im Gesamtpatientenkollektiv wurden 190 Patienten prophylaktisch mit Fluconazol behandelt, 60 Patienten erhielten eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe nach Transplantation. Bei 40 Patienten ließ sich retrospektiv die eingenommene Pilzprophylaxe nicht erheben. Unter diesen 40 Patienten befand sich jedoch kein Patient, der im Verlauf an einer invasiven Pilzinfektion erkrankte. In der Fluconazolgruppe entwickelten 19 Patienten (10,0%) eine invasive Pilzinfektion, in der Patientengruppe, die ein Aspergillus-wirksames Antimykotikum erhielten, wurde bei 7 Patienten (11,67%) eine invasive Pilzinfektion festgestellt (s. Tab.9). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den eingesetzten antimykotischen Prophylaxen im Hinblick auf die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion ($p=0,433$; Abb.3).

**Abbildung 3: Pilzinfektions-freies Überleben im Gesamtkollektiv:
Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe**



3.2.2.1 Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe in der Risikogruppe

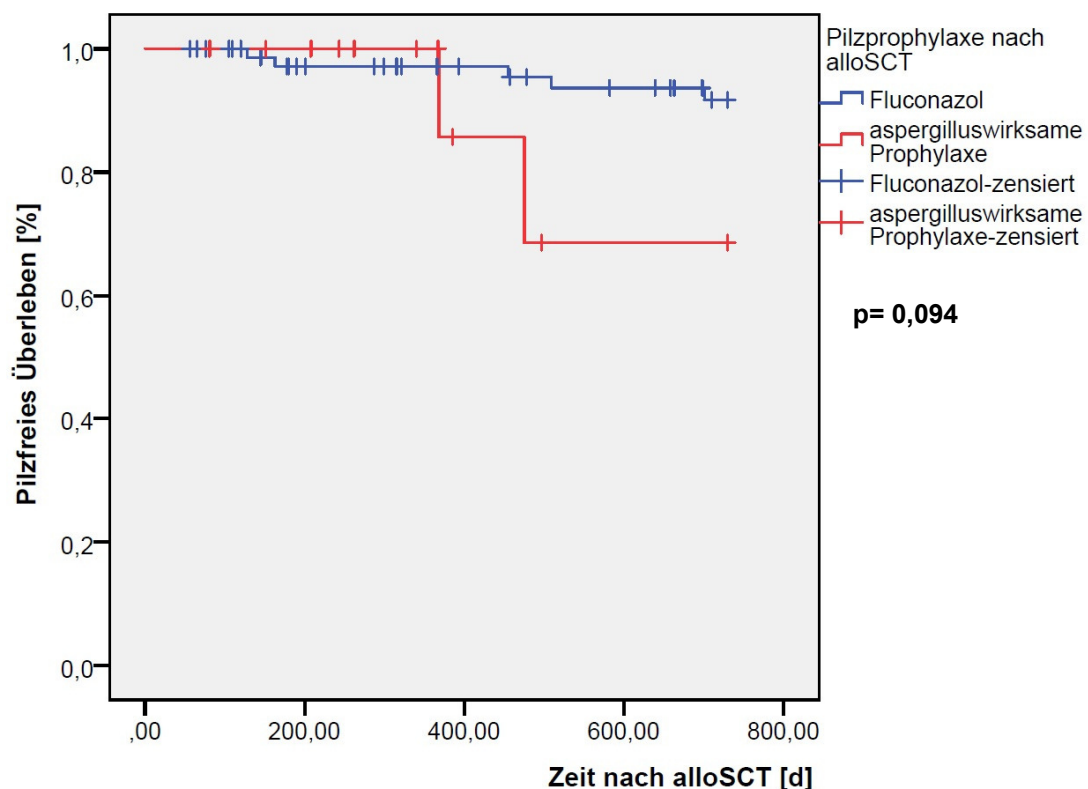
**Tabelle 10: Auftreten invasiver Pilzinfektionen in der Risikogruppe:
Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe**

	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
Fluconazol	76	5 (6,58)	0,094
Aspergillus-wirksame Prophylaxe	14	2 (14,29)	
Gesamt	90	7	

In der Risikogruppe wurden 76 Patienten nach Transplantation prophylaktisch mit Fluconazol behandelt, von denen 5 Patienten (6,58%) eine invasive Pilzinfektion entwickelten. Unter den 14 Patienten, die nach Transplantation prophylaktisch ein Aspergillus-wirksames Antimykotikum erhielten, wurden im Verlauf 2 Fälle (14,29%) invasiver Pilzinfektionen festgestellt (s. Tab.10).

In der Risikogruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens invasiver Pilzinfektionen zwischen den verschiedenen antimykotischen Prophylaxen, die nach Transplantation zum Einsatz kamen ($p=0,094$; Abb.4).

**Abbildung 4: Pilzinfektions-freies Überleben in der Risikogruppe:
Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe**



3.2.3 Risikofaktor Pilzinfektion vor alloSCT

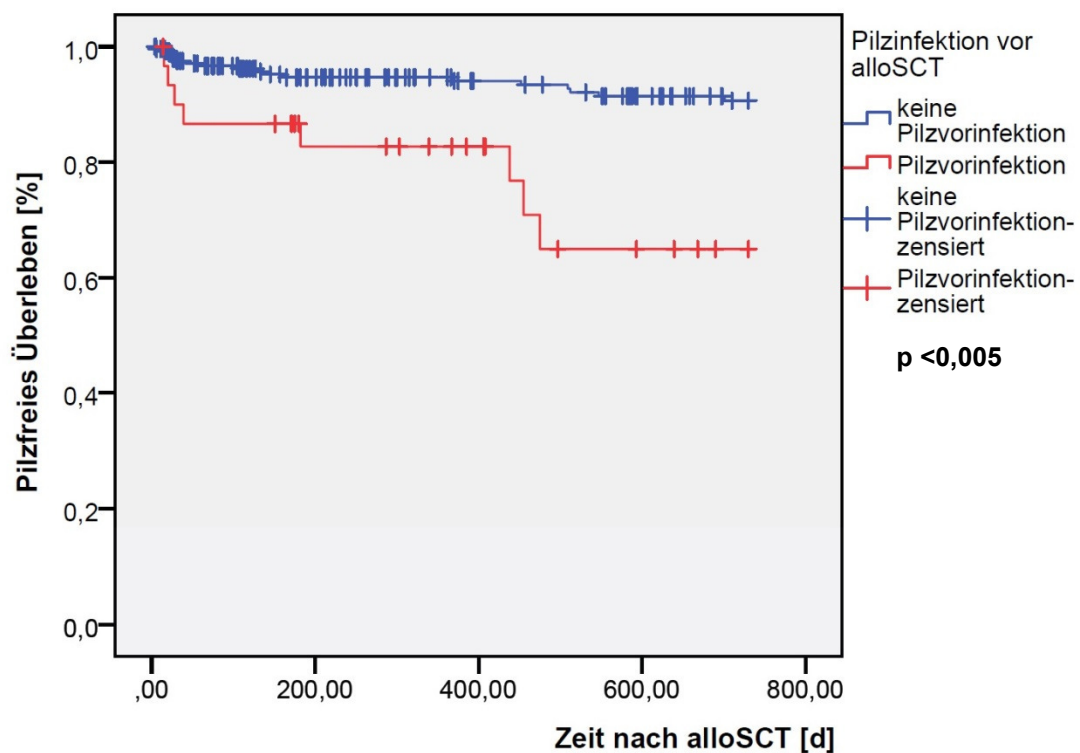
Im Gesamtkollektiv ließ sich bei 31 Patienten eine invasive Pilzinfektion in der Krankheitsanamnese vor Transplantation feststellen. Bei den restlichen 259 Patienten war vor Transplantation keine invasive Pilzinfektion bekannt. In der Gruppe mit Pilzvorerkrankung traten nach Transplantation 8 Fälle einer invasiven Pilzinfektion auf (25,81%), in der Gruppe ohne Pilzvorerkrankung fanden sich 18 Fälle (6,95%; s. Tab.11).

Tabelle 11: Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv: Risikofaktor Pilzvorinfektion

	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
keine Pilzvorinfektion	259	18 (6,95)	< 0,005
Pilzvorinfektion	31	8 (25,81)	
Gesamt	290	26	

Es zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,005$ in Bezug auf den Risikofaktor Pilzvorinfektion (Abb. 5).

Abbildung 5: Pilzinfektions-freies Überleben im Gesamtkollektiv: Risikofaktor Pilzinfektion vor alloSCT



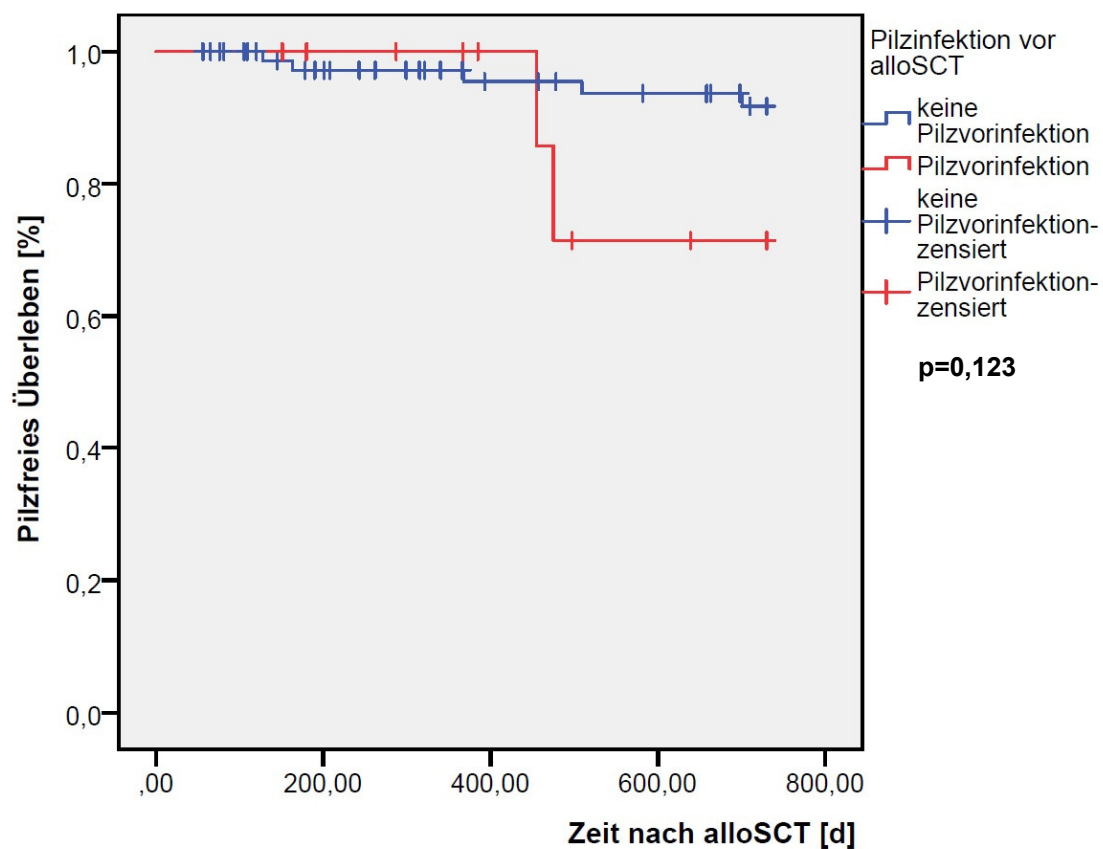
3.2.3.1 Pilzvorinfektion als Risikofaktor in der Risikogruppe

Tabelle 12: Auftreten invasiver Pilzinfektionen in der Risikogruppe: Risikofaktor Pilzvorinfektion

	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
keine Pilzvorinfektion	78	5 (6,41)	0,123
Pilzvorinfektion	12	2 (16,67)	
Gesamt	90	7	

In der Risikogruppe war bei 12 Patienten eine invasive Pilzinfektion vor Transplantation bekannt, bei den restlichen 78 Patienten war die Anamnese bezüglich Pilzinfektionen vor Transplantation unauffällig. Aus der Gruppe der Pilzvorerkrankten entwickelten 2 Patienten nach Transplantation erneut eine invasive Pilzinfektion (16,67%), in der Vergleichsgruppe wurden 5 Fälle diagnostiziert (6,41%) (s. Tab.12). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit $p=0,123$ in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer invasiven Pilzinfektion nach Transplantation zwischen den beiden Gruppen (Abb.6).

Abbildung 6: Pilzinfektions-freies Überleben in der Risikogruppe: Risikofaktor Pilzinfektion vor alloSCT



3.2.4 Univariate Testung zusätzlicher Risikofaktoren

In einer univariaten Analyse konnte im Gesamtkollektiv kein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach Transplantation identifiziert werden (s. Tab.13). Getestet wurden der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation (CR/Non-CR; $p=0,193$), Spendertyp (FAM/UD; $p=0,267$), HLA-Antigen-Übereinstimmung (match/mismatch; $p=0,931$), Konditionierung (MA/RIC; $p=0,436$), Ganzkörperbestrahlung im Konditionierungsregime ($p=0,619$), ATG während der Konditionierung ($p=0,821$) sowie das Auftreten einer CMV-Infektion nach Transplantation ($p=0,920$).

**Tabelle 13: Auftreten invasiver Pilzinfektionen im Gesamtkollektiv:
Univariate Testung möglicher Risikofaktoren**

Risikofaktor	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
Remissionsstatus bei alloSCT			
CR	134	10 (7,46)	0,193
Non-CR	106	12 (11,32)	
Gesamt	240	22	
Spender			
FAM	110	8 (7,27)	0,267
UD	167	18 (10,78)	
Gesamt	277	26	
HLA-Antigen-Identität			
match	221	21 (9,50)	0,931
mismatch	54	5 (9,26)	
Gesamt	275	26	
Konditionierung			
MA	154	16 (10,39)	0,436
RIC	127	9 (7,09)	
Gesamt	281	25	
TBI zur Konditionierung			
TBI	161	16 (9,94)	0,619
kein TBI	129	10 (7,75)	
Gesamt	290	26	
ATG zur Konditionierung			
ATG	207	19 (9,18)	0,821
kein ATG	83	7 (8,43)	
Gesamt	290	26	
CMV Infektion nach alloSCT			
ja	83	8 (9,64)	0,92
nein	207	18 (8,70)	
Gesamt	290	26	

3.2.4.1 Univariate Testung zusätzlicher Risikofaktoren in der Risikogruppe

Im Subkollektiv „Risikogruppe“ konnte kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten invasiver Pilzinfektionen festgestellt werden (s. Tab.14). Getestet wurde die Risikogruppe hinsichtlich des Remissionsstatus bei Transplantation ($p=0,960$), des Spendertyps ($p=0,155$), der HLA-Antigen-Übereinstimmung ($p=0,947$), der Konditionierung ($p=0,903$), der Verwendung von ATG ($p=0,383$), der Durchführung einer Ganzkörperbestrahlung ($p=0,945$) und des Auftretens einer CMV-Infektion nach Transplantation ($p=0,515$).

**Tabelle 14: Auftreten invasiver Pilzinfektionen in der Risikogruppe:
Univariate Testung möglicher Risikofaktoren**

Risikofaktor	Gesamtzahl	Pilzinfektionen – no.(%)	p-Wert
Remissionsstatus bei alloSCT			
CR	42	4 (9,52)	0,960
Non-CR	42	3 (7,14)	
Gesamt	84	7	
Spender			
FAM	45	2 (4,44)	0,155
UD	44	5 (11,36)	
Gesamt	89	7	
HLA-Antigen-Identität			
match	74	6 (8,10)	0,947
mismatch	16	1 (6,25)	
Gesamt	90	11	
Konditionierung			
MA	46	4 (8,70)	0,903
RIC	44	3 (6,82)	
Gesamt	90	7	
TBI zur Konditionierung			
TBI	50	4 (8,00)	0,945
kein TBI	40	3 (7,50)	
Gesamt	90	7	
ATG zur Konditionierung			
ATG	51	5 (9,80)	0,383
kein ATG	39	2 (5,13)	
Gesamt	90	7	
CMV Infektion nach alloSCT			
ja	32	3 (9,38)	0,515
nein	58	4 (6,90)	
Gesamt	90	7	

3.3 Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren

In der multivariaten Analyse, die mittels Cox-Regression durchgeführt wurde, wurden als mögliche Risikofaktoren der Spendertyp (Familien- oder Fremdspender), die HLA-Antigen-Identität (match oder mismatch), das Konditionierungsregime (myeloablative Konditionierung oder reduziertes Regime), die Verwendung von ATG oder Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung, das Vorhandensein einer Pilzvorinfektion, die Pilzprophylaxe nach Transplantation (Fluconazol oder Aspergillus-wirksame Prophylaxe), eine CMV-Infektion nach Transplantation sowie die Gruppenzugehörigkeit (Risikogruppe oder Standardgruppe) mit einbezogen.

3.3.1 Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Mittels Cox-Regression konnten die Daten von insgesamt 248 Patienten des Gesamtkollektivs analysiert werden, da hier die zu untersuchenden möglichen Risikofaktoren vollständig erhoben waren. Folglich wurden 42 Patienten aus dem Gesamtkollektiv vor Durchführung der Cox-Regression ausgeschlossen. Zu diesen 42 Patienten zählte jedoch kein Patient, der nach Transplantation eine invasive Pilzinfektion entwickelte.

Die Kategorie „Pilzinfektion vor alloSCT“ blieb auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Pilzinfektion nach Transplantation ($p=0,001$). Patienten, die in ihrer Vorgeschichte bereits an einer invasiven Pilzinfektion erkrankt waren, hatten ein 5,3-fach erhöhtes Risiko innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation erneut an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken (95% Konfidenzintervall 1,95-14,36) im Vergleich zu Patienten, die keine Pilzinfektion vor Transplantation aufwiesen.

Die anderen Faktoren, die in die Cox-Regression mit einbezogen wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation (s. Tab.15).

Tabelle 15: Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Risikofaktor	HR	KI	p-Wert
Spender			
FAM	1		
UD	2,796	0,684-11,435	0,152
HLA-Antigen-Identität			
match	1		
mismatch	0,686	0,239-1,974	0,485
Konditionierung			
MA	1		
RIC	0,424	0,123-1,463	0,175
ATG in der Konditionierung			
ja	1		
nein	1,978	0,459-8,536	0,360
TBI in der Konditionierung			
nein	1		
ja	0,646	0,195-2,142	0,475
Pilzvorinfektion			
nein	1		
ja	5,298	1,948-14,364	0,001
Pilzprophylaxe nach alloSCT			
Fluconazol	1		
Aspergillus-wirksam	0,753	0,272-2,079	0,583
Gruppe			
Standard	1		
Risiko	0,492	0,194-1,246	0,135
CMV-Infektion nach alloSCT			
nein	1		
ja	0,859	0,368-2,006	0,726

HR= Hazard Ratio; KI= Konfidenzintervall

3.3.2 Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren in der Risikogruppe

Für die multivariate Analyse der möglichen Risikofaktoren in der Risikogruppe wurde ein Patient ausgeschlossen, da hier die Erhebung der einbezogenen möglichen Risikofaktoren nicht vollständig war. Dieser Patient zählte jedoch nicht zu den 7 Patienten, die nach Transplantation eine invasive Pilzinfektion entwickelten.

In der multivariaten Analyse konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Vorliegen der Risikofaktoren hinsichtlich der Entwicklung einer IFI festgestellt werden (s. Tab.16).

Tabelle 16: Multivariate Analyse möglicher Risikofaktoren in der Risikogruppe

Risikofaktor	HR	KI	p-Wert
Spender			
FAM	1		
UD	7,072	0,128-391,393	0,339
HLA-Antigen-Identität			
match	1		
mismatch	0,666	0,066-6,749	0,731
Konditionierung			
MA	1		
RIC	0,659	0,069-6,254	0,716
ATG in der Konditionierung			
ja	1		
nein	2,931	0,057-151,298	0,593
TBI in der Konditionierung			
nein	1		
ja	0,880	0,091-8,517	0,912
Pilzvorinfektion			
nein	1		
ja	2,676	0,418-17,144	0,299
Pilzprophylaxe nach alloSCT			
Fluconazol	1		
Aspergillus-wirksam	1,797	0,239-13,522	0,569
CMV-Infektion nach alloSCT			
nein	1		
ja	1,470	0,313-6,903	0,625

HR= Hazard Ratio; KI= Konfidenzintervall

3.4 Mortalität und Todesursachen

In den ersten 2 Jahren nach Transplantation verstarben insgesamt 122 Patienten (42,07%, s. Tab.17). Davon verstarben 52 Patienten an einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung (42,6%), 9 Patienten starben an den Folgen einer schweren GvHD (7,4%) und 20 Patienten (16,4%) verstarben an Infektionen (Pilzinfektionen ausgenommen). Bei 28 Patienten wurde die Todesursache als „Sonstiges“ kategorisiert (23,0%) – hierzu zählten Ursachen wie Graftversagen, toxische Folgen der Konditionierung, ARDS, kardiogener Schock sowie toxisches Leber- oder Nierenversagen. Bei 12 Patienten ließ sich die genaue Todesursache retrospektiv nicht erheben (9,8%). Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation **verstarb ein Patient an den Folgen einer invasiven Pilzinfektion (0,8%)**. Es ließ sich bei einem weiteren Patienten eine invasive Pilzinfektion als Todesursache feststellen, jedoch

lagen sowohl der Zeitpunkt der Infektion (d+1081 nach alloSCT) als auch der Todeszeitpunkt (d+1142 nach alloSCT) außerhalb der 2 Beobachtungsjahre nach Transplantation. Dieser Patient wäre aufgrund einer chronischen extensiven GvHD der Risikogruppe zuzuordnen gewesen.

In der Risikogruppe verstarben 31 der 90 Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation (34,4%). Die hauptsächliche Todesursache stellte mit 15 Fällen das Rezidiv dar (48,4%), 7 Patienten verstarben an einer schweren GvHD (22,6%), in 6 Fällen verstarben die Patienten an einer Infektion, ausgenommen Pilzinfektionen (19,4%), bei 2 Patienten wurde die Todesursache unter „Sonstiges“ verzeichnet (6,5%) und bei einem Patienten der Risikogruppe war die Todesursache unbekannt (3,2%). In der Risikogruppe verstarb kein Patient an einer invasiven Pilzinfektion (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Todesursachen nach Transplantation

Todesursache	Gesamtkollektiv – no. (%)	Risikogruppe – no. (%)
Rezidiv	52 (42,6)	15 (48,4)
GvHD	9 (7,4)	7 (22,6)
Pilzinfektion	1 (0,8)	0
andere Infektion	20 (16,4)	6 (19,4)
Sonstiges	28 (23,0)	2 (6,5)
unbekannt	12 (9,8)	1 (3,2)

4 Diskussion

4.1 Das Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie sollten Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit der Fragestellung untersucht werden, ob unter bestimmten Faktoren das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach allogener Transplantation wahrscheinlicher wird. Demnach wurden zunächst alle Patienten eingeschlossen, die in Marburg zwischen 2002 und 2011 mittels allogener Stammzelltransplantation therapiert wurden.

Besondere Berücksichtigung fanden Patienten, die an einer schweren akuten oder chronisch extensiven GvHD litten und in diesem Rahmen eine stark immunsuppressive Therapie erhielten, da diese Faktoren das Risiko an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken signifikant erhöhen.^{140,141,142,143,144,145,146} Für diese Risikopatienten hat sich insbesondere durch die Studie von Ullmann et al. aus dem Jahr 2007 die Strategie der Pilzprophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation grundlegend verändert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei oben beschriebenen Risikopatienten durch die prophylaktische Gabe von Posaconazol sowohl das Auftreten invasiver Aspergillosen als auch die pilzspezifische Mortalität signifikant reduziert werden konnte im Vergleich zu Patienten, die als Prophylaxe Fluconazol erhielten.¹⁴⁷ Seitdem wird Posaconazol für dieses Patientenkollektiv als Standardprophylaxe empfohlen.^{148,149}

Die vorliegende Analyse sollte nun zeigen, wie häufig nach allogener Stammzelltransplantation invasive Pilzinfektionen im Marburger Patientenkollektiv auftreten. Insbesondere ging es um die Frage, in welchem Umfang die prädefinierte Risikogruppe (s. 2.1.3.1) von einer Aspergillus-wirksamen Prophylaxe im Vergleich zu der in Marburg standardmäßig angewendeten konventionellen Prophylaxe mit Fluconazol profitiert, zumal die Transplantationseinheit in Marburg von sehr moderner baulicher Substanz ist und optimale nichtpharmakologische antimykotische Prophylaxemaßnahmen, wie HEPA-Filtration der Umgebungsluft und ein gezieltes klinisches Monitoring auf invasive Pilzinfektionen, durchgeführt werden. In die Analyse wurde hierfür auch die Evaluation weiterer potentieller Risikofaktoren eingeschlossen, die für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion prädestinieren.

¹⁴⁰ Liu et al. 2015

¹⁴¹ Thursky et al. 2004

¹⁴² Fukuda et al. 2003

¹⁴³ Marr et al. 2002

¹⁴⁴ Omer et al. 2013

¹⁴⁵ Martino et al. 2002

¹⁴⁶ Grow et al. 2002

¹⁴⁷ Ullmann et al. 2007

¹⁴⁸ Fleming et al. 2014

¹⁴⁹ Maertens et al. 2011

4.2 Methoden

4.2.1 Klassifikation der GvHD

Die Zuordnung der Patienten in die Standard- und die Risikogruppe orientierte sich maßgeblich an dem Vorhandensein einer GvHD und an dem vorliegenden Schweregrad.

Die Einteilung der akuten GvHD erfolgte nach den Empfehlungen der „1994 Consensus Conference on Acute GvHD Grading“ von Przepiorka et al.,¹⁵⁰ da diese als etablierter Standard gilt und in vielen Studien zur Klassifikation der akuten GvHD verwendet wird.^{151,152,153} Auch in der Studie von Ullmann et al. richtete sich das Grading der akuten GvHD nach diesen Kriterien.¹⁵⁴

Die chronische GvHD wurde anhand der Einteilung von Shulman et al. unterteilt in die Kategorien „limited disease“ und „extensive disease“.¹⁵⁵ Im Jahr 2005 wurden die Kriterien zur Diagnose und Einteilung der chronischen GvHD überarbeitet.¹⁵⁶ Als Kritikpunkt wurde unter anderem aufgeführt, dass die Einteilung in „limited“ und „extensive disease“ von Shulman et al. auf Ergebnissen von lediglich 20 Patienten basierte. In den neueren Empfehlungen wird bei der chronischen GvHD zwischen einer milden, einer moderaten und einer schweren Reaktion unterschieden. Zur Einteilung steht ein detaillierter Score zur Verfügung, bei dem alle Organe mit möglicher Beteiligung einzeln bewertet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde sich für die alte Einteilung nach Shulman et al. entschieden, da die Unterteilung der chronischen GvHD nach diesem Konzept für eine retrospektive Analyse deutlich praktikabler ist - die Kriterien für die limited und extensive disease können genauer recherchiert werden als die detaillierte, retrospektive Auswertung des Scores, wie er bei Filipovich et al. empfohlen wird. Zudem wird auf die Einteilung von Shulman et al. auch in anderen Studien zurückgegriffen, wie beispielsweise in der Studie von Ullman et al.¹⁵⁷

4.2.2 Definition der Pilzinfektionen

In der vorliegenden Studie beruht der Großteil der festgestellten invasiven Pilzinfektionen auf der CT-Bildgebung. Bei Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation in der CT-Untersuchung pilztypische Veränderungen der

¹⁵⁰ Przepiorka et al. 1995

¹⁵¹ Marr et al. 2002

¹⁵² Fukuda et al. 2003

¹⁵³ Omer et al. 2013

¹⁵⁴ Ullmann et al. 2007

¹⁵⁵ Shulman et al. 1980

¹⁵⁶ Filipovich et al. 2005

¹⁵⁷ Ullmann et al. 2007

Lunge aufweisen, ist ein klinisches Kriterium für das Vorliegen einer Pilzinfektion erfüllt.¹⁵⁸ Die Pilzinfektion wird bei fehlenden mikrobiologischen Nachweisen der Kategorie „possible“ zugeordnet, die in der vorliegenden Untersuchung den Hauptanteil der diagnostizierten Pilzinfektionen ausmacht. Da es sich hierbei um die Kategorie mit der schwächsten Beweiskraft handelt, verglichen mit den zwei weiteren möglichen Kategorien „probable“ oder „proven“, werden in vielen Studien lediglich Patienten in die Auswertung mit einbezogen, bei denen die Pilzinfektion als „probable“ oder „proven“ klassifiziert wurde, wie es beispielsweise auch in der Studie von Ullmann et al. der Fall ist.¹⁵⁹

Der Galactomannan-Antigen-Test dient als Hinweis auf eine mögliche Infektion mit *Aspergillus* und zählt nach allogener Stammzelltransplantation als mikrobiologisches Kriterium, um eine invasive Pilzinfektion als „probable“ zu klassifizieren.¹⁶⁰ Da es sich hierbei um einen serologischen Nachweis handelt, ist der Test praktikabel und stellt für den Patienten keine zusätzliche Belastung dar, wie es beispielsweise bei einer BAL oder einer Probeentnahme aus einem pilzverdächtigen Herd der Fall wäre. Zu der Sensitivität und der Spezifität des Galactomannan-Tests findet man in der Literatur unterschiedlichste Angaben. In einem systemischen Review aus dem Jahr 2008 wurde eine mittlere Sensitivität von 78% ermittelt, die mittlere Spezifität wurde mit 81% angegeben.¹⁶¹ Der Test wird in der Literatur stellenweise kritisiert hinsichtlich falsch-positiver Ergebnisse, die eine unnötige Therapie mit sich bringen. Gerade nach allogener Stammzelltransplantation werden falsch-positive Ergebnisse regelmäßig beobachtet,¹⁶² vor allem innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation.¹⁶³ Auch nach den 100 Tagen werden noch falsch-positive Ergebnisse beobachtet, als eine der möglichen Ursachen hierfür wird das Vorhandensein einer chronischen gastrointestinalen GvHD vermutet.^{164,165} Hinzu kommt die mögliche Beeinflussung des Galactomannan-Antigen-Tests bei der gleichzeitigen antibiotischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, die am Universitätsklinikum Marburg bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation als kalkulierte Antibiose eingesetzt wird. Es wird beschrieben, dass der Galactomannan-Antigen-Test unter Therapie mit Piperacillin/Tazobactam häufiger falsch positiv ausfällt und dadurch möglicherweise eine unnötige zusätzliche invasive Diagnostik oder eine voreilige antimykotische

¹⁵⁸ Pauw et al. 2008

¹⁵⁹ Ullmann et al. 2007

¹⁶⁰ Pauw et al. 2008

¹⁶¹ Leeflang et al. 2008

¹⁶² Kimura et al. 2015

¹⁶³ Asano-Mori et al. 2008

¹⁶⁴ Hamaki et al. 2001

¹⁶⁵ Asano-Mori et al. 2008

Therapie folgt.^{166,167} Der Einfluss von Piperacillin/Tazobactam auf den Galactomannan-Antigen-Test ist in der Literatur allerdings umstritten.^{168,169} Zudem wird die Sensitivität des Galactomannan-Antigen-Tests herabgesetzt, wenn der Patient gleichzeitig mit einem Aspergillus-wirksamen Antimykotikum behandelt wird, was in der Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation nicht selten erfolgt.¹⁷⁰ Bei Risikopatienten, die bereits eine antimykotische Therapie erhalten, wies der Galactomannan-Antigen-Test aus einer BAL eine deutlich höhere Sensitivität auf als der Antigen-Test aus dem Serum.¹⁷¹ Demnach empfiehlt sich bei Verdacht auf eine IFI zur weiteren Diagnostik die Durchführung einer BAL, sollte es der klinische Zustand des Patienten erlauben.

Um eine invasive Pilzinfektion sicher nachzuweisen und sie damit in die Kategorie „proven“ einzuteilen, ist ein histopathologischer oder zytopathologischer Nachweis erforderlich. Auch ein kultureller Nachweis gilt als beweisend, wenn das Material absolut steril entnommen wurde, wobei hier Urin, Material aus einer BAL und Material aus den Nasennebenhöhlen ausgeschlossen sind.¹⁷² In den 2012 veröffentlichten Leitlinien der AGIHO wird empfohlen, vor Einleitung einer systemischen antimykotischen Therapie das Vorliegen einer invasiven Pilzinfektion mit einer Methode nachzuweisen, für die ein möglichst hohes Evidenzlevel vorliegt. Eine Biopsie aus verdächtigen Pilzläsionen wird empfohlen, allerdings unter der Voraussetzung, dass es der klinische Zustand des Patienten zulässt.¹⁷³ Daher konnten auch in dieser Studie lediglich bei zwei Patienten die Pilzinfektionen als „proven“ klassifiziert werden und dies auch nur post mortem: Im klinischen Alltag ist eine invasive Diagnostik bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation aufgrund von Zytopenien oder therapieassoziierten Komplikationen meist nicht durchführbar.

Ob der Galactomannan-Antigen-Test nach allogener Stammzelltransplantation als Screening-Methode eingesetzt werden sollte, wird durchaus kontrovers diskutiert. In Marburg werden die engmaschige klinische Kontrolle und die bildgebende Diagnostik mittels hochauflösender CT als Methode der Wahl vorgezogen, wodurch sich in der Auswertung die vielen Fälle ergaben, die als „possible“ kategorisiert wurden. Dadurch kann eine Überdiagnostizierung von invasiven Pilzpneumonien vorliegen: In einer Studie von Kim et al. aus dem Jahre 2002 konnte nur bei 53,1% der Patienten, die

¹⁶⁶ Adam et al. 2004

¹⁶⁷ Sulahian et al. 2003

¹⁶⁸ Orlopp et al. 2008

¹⁶⁹ Gerlinger et al. 2012

¹⁷⁰ Marr et al. 2005

¹⁷¹ Boch et al. 2016

¹⁷² Pauw et al. 2008, S. 1816, Tabelle 1

¹⁷³ Ruhnke et al. 2012

pilztypische Manifestationen in der CT-Thorax-Untersuchung aufwiesen, eine invasive Pilzinfektion durch eine operativ gewonnene Biopsie bestätigt werden.¹⁷⁴

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Inzidenz und Mortalität

In dieser Studie lag die **Gesamtinzidenz** der neu aufgetretenen invasiven Pilzinfektionen nach Transplantation bei **8,97%**. In der Literatur findet man zur Inzidenz invasiver Pilzinfektionen in aktuelleren Studien Angaben zwischen 7,4-15%.^{175,176,177} Es ist darauf hinzuweisen, dass in diesen Studien die Inzidenzen der invasiven Pilzinfektionen anhand von Fällen ausgewertet wurden, die als „probable“ oder „proven“ klassifiziert worden sind. Die Pilzinfektionen der Kategorie „possible“ gingen folglich nicht in die Berechnung der Inzidenzen mit ein. In der vorliegenden Studie wurden die aufgetretenen Pilzinfektionen zu 84,6% der Kategorie „possible“ zugeordnet, die damit den Hauptanteil der diagnostizierten invasiven Pilzinfektionen darstellt. Dadurch liegt, wie oben beschrieben, eher eine Überdiagnostizierung vor. Die in der vorliegenden Studie festgestellte Inzidenz von 8,97% ist demnach als verhältnismäßig niedrig zu interpretieren.

Die **pilzspezifische Letalität** lag in dieser Studie bei **3,85%** bei nur einem Todesfall aufgrund einer invasiven Pilzinfektion. In der Literatur liegen die Zahlen mit 35,5-67% deutlich höher.^{178,179,180,181} Die niedrige Rate in der vorliegenden Arbeit kann ebenfalls durch eine mögliche Überdiagnostizierung und damit falsch positiv gewerteten Pilzinfektionen bedingt sein.

Innerhalb der **Risikogruppe** lag die **Inzidenz invasiver Pilzinfektionen bei 7,78%**. Vergleicht man das Ergebnis mit denen aus der Literatur fällt auf, dass es sich hier um vergleichbare Zahlen handelt: Bei Ullmann et al. wird eine Gesamtinzidenz von 10% beschrieben.¹⁸² In der Risikogruppe ist im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Transplantation kein Patient an einer invasiven Pilzinfektion verstorben. Bei Ullmann et al. findet man eine pilzspezifische Mortalität von 21,0% in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 24 Wochen.

¹⁷⁴ Kim et al. 2002

¹⁷⁵ Liu et al. 2015

¹⁷⁶ Garcia-Vidal et al. 2008

¹⁷⁷ Omer et al. 2013

¹⁷⁸ Neofytos et al. 2009

¹⁷⁹ Ramos et al. 2011

¹⁸⁰ Martino et al. 2002

¹⁸¹ Mikulska et al. 2009

¹⁸² Ullmann et al. 2007

Als eine mögliche Ursache für die niedrige Inzidenz invasiver Pilzinfektionen in vorliegendem Patientenkollektiv kommt der Einfluss von HEPA-Filtern als protektiver Umweltfaktor infrage: Alle Patienten, die am Universitätsklinikum Marburg mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt werden, halten sich während ihres stationären Aufenthaltes in Zimmern auf, die mit HEPA-Filtern ausgestattet sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen signifikant niedriger ausfiel, wenn Patienten in Zimmern isoliert wurden, die mit HEPA-Filtern ausgestattet waren.¹⁸³ Auch eine aktuellere Studie zeigt, dass die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen durch die Nutzung von HEPA-Filtern signifikant reduziert werden kann: Nach einem Umbau mit Neuinstallation von HEPA-Filtern in allen Patientenzimmern konnte die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen von 13,2% auf 1,6% gesenkt werden.¹⁸⁴ Kurze Zeit später wurden weitere Ergebnisse veröffentlicht, die ebenfalls eine signifikante Reduktion des Auftretens invasiver Pilzinfektionen bei stationär behandelten hämato-onkologischen Patienten nach Neuinstallation von HEPA-Filtern in den Patientenzimmern zeigten.¹⁸⁵

Die Diagnostik einer invasiven Pilzinfektion kann bei immunsupprimierten Patienten erschwert sein. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten in Neutropenie insbesondere eine frühzeitige CT-Diagnostik durchgeführt werden sollte, da die für eine Pilzpneumonie klassischen radiologischen Zeichen, wie das sogenannte „Halo-Sign“, hauptsächlich in den ersten Tagen der Infektion auftreten und mit der Zeit nicht mehr nachweisbar sind.¹⁸⁶ Eine CT-Untersuchung ist in der Regel nach Absprache mit den Radiologen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation kurzfristig durchführbar und das Ergebnis sofort verfügbar, im Gegensatz zur laborchemischen Untersuchung des Galactomannan-Antigens. Ergebnisse aus nicht kontrollierten Studien deuten an, dass die frühzeitige Indikationsstellung zur Aspergillus-wirksamen Therapie bei Patienten nach alloSCT, basierend auf pilztypischen CT-graphischen Befunden mit passender Klinik, vorteilhaft sein kann, indem sie zu einer verbesserten Infektionskontrolle und einem höheren Gesamtüberleben führt.^{187,188}

4.3.2 Standard- vs. Risikogruppe

In vorliegendem Patientenkollektiv traten in der Standardgruppe etwas mehr Fälle invasiver Pilzinfektionen auf im Vergleich zur Risikogruppe (9,5% vs. 7,78%; Tab.9), jedoch war der Unterschied in der univariaten Testung nicht

¹⁸³ Passweg et al. 1998

¹⁸⁴ Bénet et al. 2007

¹⁸⁵ Araujo et al. 2008

¹⁸⁶ Caillot et al. 2001

¹⁸⁷ Ji et al. 2011

¹⁸⁸ Greene et al. 2007

signifikant (**p=0,324**; Abb.2). Auch in der multivariaten Analyse ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (**HR=0,492, p=0,135**; Tab.16). Eine höhergradige, akute GvHD, eine chronisch extensive GvHD und eine intensivierende immunsuppressive Behandlung gelten als gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation.^{189,190,191,192,193,194} Das konnte in dem vorliegenden Patientenkollektiv retrospektiv so nicht gesehen werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der Definition einer schwerwiegenden GvHD liegen, die je nach Studie oftmals erst ab einer GvHD III° als solche festgelegt wird.^{195,196,197} Auch in den „Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation“ von 2014 wird eine GvHD III-IV° als Merkmal der Hochrisikogruppe beschrieben.¹⁹⁸ In dieser Studie wurden hingegen auch Patienten mit akuter GvHD II° in der Risikogruppe ausgewertet, da sich hier an den Einschluss-Kriterien der Ullmann-Studie orientiert wurde, die zu der Zulassung einer Aspergillus-wirksamen Prophylaxe in Hochrisikopatienten nach alloSCT führte.¹⁹⁹ Dies war bei 36 Patienten der Fall, wobei 8 dieser Patienten im Verlauf zusätzlich eine chronische extensive GvHD entwickelten.

4.3.3 Risikofaktor Pilzprophylaxe

In den „European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 Update“ gilt Fluconazol als die empfohlene antimykotische Prophylaxe nach alloSCT, wenn in Zentren die pilzspezifische Diagnostik auf dem Galactomannan-Antigen-Test oder CT-Scans basiert oder die Patientenzimmer konsequent mit HEPA-Filtration ausgestattet sind.²⁰⁰ In Marburg sind beide Voraussetzungen erfüllt. Für Hochrisikopatienten mit schwerer GvHD wird Posaconazol als Primärprophylaxe empfohlen. Gleiche Empfehlungen findet man in den „Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation“ aus dem Jahre 2014.²⁰¹

Hinsichtlich der Pilzprophylaxe nach Transplantation konnte im Gesamtkollektiv sowohl in der univariaten (**11,67% vs. 10,0%, p=0,433**; Tab.10, Abb.3) als auch in der

¹⁸⁹ Marr et al. 2002

¹⁹⁰ Martino et al. 2002

¹⁹¹ Fukuda et al. 2003

¹⁹² Thursky et al. 2004

¹⁹³ Omer et al. 2013

¹⁹⁴ Liu et al. 2015

¹⁹⁵ Fukuda et al. 2003

¹⁹⁶ Thursky et al. 2004

¹⁹⁷ Liu et al. 2015

¹⁹⁸ Fleming et al. 2014

¹⁹⁹ Ullmann et al. 2007

²⁰⁰ Maertens et al. 2011

²⁰¹ Fleming et al. 2014

multivariaten Analyse (**HR=0,753, p=0,583**; Tab.16) kein Vorteil einer Aspergillus-wirksamen Prophylaxe gegenüber der Prophylaxe mit Fluconazol gezeigt werden. Ein vergleichbares Ergebnis findet man bei einer Studie von Wingard et al. aus dem Jahre 2010.²⁰² In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurden Fluconazol und Voriconazol als Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation miteinander verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine myeloablative Konditionierung zur Transplantation durchgeführt wurde. 295 Patienten erhielten Fluconazol, 305 Patienten erhielten Voriconazol ab dem Tag der Transplantation. Bezüglich der Inzidenz invasiver Pilzinfektionen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Ebenso fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

4.3.3.1 Pilzprophylaxe in der Risikogruppe

In der Risikogruppe traten interessanterweise in der Population, die nach Transplantation eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe erhielt, häufiger Fälle invasiver Pilzinfektionen auf als in der Population, die prophylaktisch mit Fluconazol behandelt wurde (**14,29% vs. 6,58%**; Tab.11), jedoch konnte in der univariaten Analyse keine Signifikanz für diese Differenz nachgewiesen werden (**p=0,094**; Abb.4). In der multivariaten Analyse ließ sich für das gering häufigere Auftreten einer IFI unter Aspergillus-wirksamer Prophylaxe (**HR= 1,797**; Tab. 17) ebenfalls keine Signifikanz nachweisen (**p=0,569**). Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass am Universitätsklinikum Marburg ganz bestimmte Patienten eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation erhielten, unter anderem Patienten mit bekannter Pilzvorinfektion. Demnach fand hier eine Vorselektion der Patienten statt. Zudem darf bei der Interpretation dieser Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden, dass in der Risikogruppe lediglich 14 Patienten eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe nach alloSCT erhielten und es sich damit um eine geringe Fallzahl handelt.

In der Studie von Ullmann et al. aus dem Jahr 2007, an deren Patientenkollektiv sich die Einschlusskriterien der Risikogruppe orientierten, konnte gezeigt werden, dass Posaconazol hinsichtlich des Auftretens invasiver Pilzinfektionen der Prophylaxe mit Fluconazol signifikant überlegen war.²⁰³ Aufgrund dieser Ergebnisse wird sowohl in den Europäischen Leitlinien als auch in den aktuellen Leitlinien der AGIHO Posaconazol als Prophylaxe nach alloSCT bei Patienten mit akuter oder chronischer GvHD

²⁰² Wingard et al. 2010

²⁰³ Ullmann et al. 2007

empfohlen.^{204,205} Demnach wird Posaconazol von vielen Zentren als antimykotische Standardprophylaxe bei Risikopatienten nach alloSCT eingesetzt.

Die Patienten in der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von 2002-2011 einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen. Bis 2015 war Posaconazol lediglich als Suspensionslösung verfügbar. Das Medikament wies anfangs Probleme in der Bioverfügbarkeit auf. Um die Resorption zu verbessern, sollte die Suspensionslösung direkt während oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit zu sich genommen werden.²⁰⁶ Dies war für viele Patienten nach Transplantation mit Mukositis, Inappetenz oder Übelkeit sowie mit GvHD des Gastrointestinaltrakts mit Diarrhoe und Erbrechen nicht möglich, wodurch es zu Unterdosierungen und Durchbruchmykosen kam.^{207,208} Bei ca. einem Drittel der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wurde daher die Umstellung der prophylaktischen antimykotischen Therapie von Posaconazol auf ein intravenös applizierbares Medikament notwendig.²⁰⁹ Die einmal tägliche Einnahme einer neuen Formulierung von Posaconazol in Tablettenform verbesserte diese Situation und es konnte eine ausreichende Bioverfügbarkeit unabhängig von der Nahrungsaufnahme erreicht werden.²¹⁰ Nichtsdestotrotz zeigt die klinische Erfahrung, dass in der Patientengruppe nach allogener Stammzelltransplantation jede Form einer zusätzlichen Tablettentherapie belastend sein kann.

Des Weiteren sind insbesondere prophylaktische antibiotische Therapien grundsätzlich einer besonders strengen Indikation zu unterziehen. So gibt es klare Hinweise, dass sich unter der Anwendung von Posaconazol in der Primärprophylaxe Resistenzen auf das breit wirksame Medikament entwickeln können.²¹¹ In einer retrospektiven Studie wurden 95 Patienten untersucht, die Posaconazol als Primärprophylaxe im Rahmen einer neutropenen Phase nach Chemotherapie bei einer akuten Leukämie oder nach alloSCT erhielten. Tatsächlich lag hier die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen unter der Prophylaxe mit Posaconazol bei 13%.²¹² Als Erreger wurden hauptsächlich Zygomyzeten identifiziert, gegen die Posaconazol eigentlich wirksam ist. Es wird geschlussfolgert, dass unter der Anwendung von Posaconazol eine Verschiebung des Erregerspektrums hin zu Problemspezies auftritt, verursacht durch eine

²⁰⁴ Maertens et al. 2011

²⁰⁵ Ullmann et al. 2016

²⁰⁶ Courtney et al. 2004

²⁰⁷ Krishna et al. 2007

²⁰⁸ Dolton et al. 2012

²⁰⁹ Winston et al. 2011

²¹⁰ Cornely et al. 2016

²¹¹ Auberger et al. 2012

²¹² Auberger et al. 2012

Resistenzbildung.²¹³ In einer weiteren Primärprophylaxestudie mit Posaconazol bei Patienten nach alloSCT und AML-Patienten in der Neutropeniephase war die Inzidenz einer invasiven Pilzinfektion unter Posaconazol mit 3,3% zwar deutlich geringer, jedoch waren diese Durchbruchinfektionen mit einem sehr schlechten Outcome verbunden, da ein Drittel der erkrankten Patienten an der Pilzinfektion verstarb.²¹⁴

In der hier vorliegenden Studie wurde Fluconazol mit den Aspergillus-wirksamen Medikamenten Posaconazol, Voriconazol, Amphotericin B und Caspofungin in der antimykotischen Prophylaxe verglichen. Die Mehrheit der Patienten erhielt Voriconazol als Aspergillus-wirksames Antimykotikum. Auch dies könnte eine mögliche Ursache dafür sein, dass in der Risikogruppe die Aspergillus-wirksame Prophylaxe im Vergleich zu Fluconazol nicht überlegen war. Voriconazol wird zwar in den Europäischen Leitlinien von 2009 in der Primärprophylaxe nach alloSCT als „provisorische A1“-Empfehlung ausgesprochen,²¹⁵ ist jedoch offiziell nicht in der Primärprophylaxe zugelassen. Zu Voriconazol in der Primärprophylaxe nach alloSCT finden sich nur wenige prospektive Daten. In einer randomisierten Doppelblind-Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Fluconazol und Voriconazol in der Primärprophylaxe hinsichtlich der Entwicklung einer IFI nach alloSCT gezeigt werden.²¹⁶ In einer weiteren prospektiven Studie wurden Voriconazol und Itraconazol als Pilzprophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit miteinander verglichen.²¹⁷ Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer invasiven Pilzinfektion, allerdings war die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen in der Voriconazolgruppe mit 1,3% sehr gering. Zudem wurde Voriconazol von den Patienten besser vertragen als Itraconazol. Die Daten von Marks et al. lassen vermuten, dass Voriconazol in der Primärprophylaxe nach alloSCT effizient zu sein scheint und vergleichsweise gut verträglich ist. Somit kann Voriconazol möglicherweise eine Alternative zu Posaconazol darstellen. Retrospektiv konnte die Überlegenheit von Voriconazol gegenüber Fluconazol und Itraconazol hinsichtlich der Verhinderung invasiver Pilzinfektionen bei Risikopatienten gezeigt werden.²¹⁸ Eingeschlossen wurden in dieser Studie 169 Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation eine GvHD entwickelten, die mit mindestens 1mg/kg Körpergewicht Prednison behandelt wurden. 97 Patienten erhielten Voriconazol, 72 Patienten erhielten Fluconazol oder Itraconazol als Prophylaxe nach

²¹³ Auberger et al. 2012

²¹⁴ Lerolle et al. 2014

²¹⁵ Maertens et al. 2011

²¹⁶ Wingard et al. 2010

²¹⁷ Marks et al. 2011

²¹⁸ Gergis et al. 2010

der Transplantation. In der Voriconazolgruppe traten signifikant weniger invasive Pilzinfektionen auf als in der Fluconazol/Itraconazolgruppe. Die pilzspezifische Mortalität konnte durch die Gabe von Voriconazol signifikant gesenkt werden. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. Da es sich in der Studie um eine ähnliche Studienpopulation handelt wie bei Ullmann et al.,²¹⁹ wird dort die Hypothese aufgestellt, dass Voriconazol in Risikopatienten genauso effektiv sein kann wie Posaconazol.²²⁰ Dies ist prospektiv jedoch bisher nicht belegt worden.

4.3.4 Risikofaktor Pilzvorinfektion

In der vorliegenden Studie war bei 31 Patienten eine Pilzinfektion vor allogener Stammzelltransplantation bekannt. Von diesen Patienten wurde bei insgesamt 25,8% eine erneute Pilzinfektion nach Transplantation diagnostiziert. Damit stellte sich eine Pilzvorinfektion in dieser Studie als einziger signifikanter Risikofaktor für das Entwickeln einer invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation heraus.

Im Gesamtkollektiv konnte ein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse festgestellt werden ($p < 0,005$; Abb. 5), der auch in der multivariaten Analyse bestehen blieb ($HR = 5,298$, $p = 0,001$; Tab.16). In der Risikogruppe zeichnete sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse der Trend ab, dass bei Patienten mit Pilzvorinfektion häufiger eine IFI nach alloSCT auftritt, jedoch konnte für diese Ergebnisse keine Signifikanz nachgewiesen werden (Abb.6; Tab.17).

Vor 20 Jahren herrschte teilweise noch Uneinigkeit darüber, ob man bei Patienten mit einer Pilzvorinfektion überhaupt eine Stammzelltransplantation vertreten kann. In einer retrospektiven Studie an 48 Patienten mit Zustand nach einer invasiven Pilzinfektion vor alloSCT lag die Inzidenz für das Auftreten einer erneuten Pilzinfektion nach Transplantation bei 33% und damit niedriger als erwartet.²²¹ Allerdings war die Mortalität bei diesen Patienten mit 88% sehr hoch. In dieser Studie erhielt die Mehrheit der Patienten eine antimykotische Prophylaxe. Nichtsdestotrotz wurde geschlussfolgert, dass eine Pilzvorinfektion kein Ausschlusskriterium für eine Stammzelltransplantation sei, insbesondere da immerhin 2/3 der Patienten kein Rezidiv ihrer Pilzinfektion erlitten.²²² Eine weitere retrospektive Studie zu diesem Thema zeigte ähnliche Ergebnisse: Die Inzidenz für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach alloSCT lag bei Patienten mit vorher stattgehabter Pilzinfektion bei

²¹⁹ Ullmann et al. 2007

²²⁰ Gergis et al. 2010

²²¹ Offner et al. 1998

²²² Offner et al. 1998

29% und damit signifikant höher als bei Patienten ohne vorherige Pilzinfektion.²²³ Zudem war in dieser Studie die Transplantations-assoziierte Mortalität bei Patienten mit vorher stattgehabter Pilzinfektion signifikant höher und das Gesamtüberleben signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe. Als mögliche Ursache für das allgemein schlechtere Outcome wurde eine durch die Pilzvorinfektion bestehende Lungenschädigung diskutiert.²²⁴ Da es innerhalb der letzten Jahre viele neue Entwicklungen gegeben hat, insbesondere auch in der medikamentösen antimykotischen Therapie, kann man die Daten von Offner et al. und Fukuda et al. sicherlich nicht mehr 1:1 auf die heutige Zeit übertragen, jedoch zeigen sie eindrücklich, dass eine Pilzvorinfektion einen ernstzunehmenden Risikofaktor im Kontext einer allogenen Stammzelltransplantation darstellt.

In einer später veröffentlichten retrospektiven Analyse wurde die Effektivität der Sekundärprophylaxe mit einem Breitbandantimykotikum nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Pilzvorinfektion untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz für das erneute Auftreten einer invasiven Pilzinfektion in diesem Patientenkollektiv ähnlich ist wie bei Patienten, die vor Stammzelltransplantation nicht an einer Pilzinfektion erkrankt waren (18,4% vs. 19,3%).²²⁵ Als Sekundärprophylaxe erhielten die meisten Patienten Voriconazol oder Itraconazol. Aus diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit einer Pilzinfektion in der Vorgeschichte durch eine entsprechend breite, Aspergillus-wirksame antimykotische Prophylaxe abgedeckt werden sollten, um in diesem Patientenkollektiv die Inzidenz von Pilzinfektionen nach Stammzelltransplantation zu senken.²²⁶

In einer aktuellen retrospektiven Studie lag die Inzidenz für das erneute Auftreten einer Pilzinfektion nach alloSCT bei Patienten mit Pilzvorinfektion bei 26,6%.²²⁷ Auch in dieser Studie erwies sich eine Pilzvorinfektion sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Risikofaktor. Anders als in der hier vorliegenden Studie konnte dort in der multivariaten Analyse auch die akute GvHD III-IV° als signifikanter Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion identifiziert werden.²²⁸

Stanzani et al. veröffentlichten kürzlich Empfehlungen eines Risikoscores, anhand dessen man das mögliche Auftreten einer invasiven Pilzinfektion bei Patienten mit

²²³ Fukuda et al. 2004

²²⁴ Fukuda et al. 2004

²²⁵ Zhang et al. 2009

²²⁶ Zhang et al. 2009

²²⁷ Liu et al. 2015

²²⁸ Liu et al. 2015

hämatologischen malignen Erkrankungen besser abschätzen kann.²²⁹ Eingeschlossen wurden hier auch Patienten nach alloSCT. Der Risikoscore wurde retrospektiv an einem Patientenkollektiv ermittelt, das zwischen 2005 – 2008 behandelt wurde und im Anschluss prospektiv auf seine Validität geprüft anhand von Patienten, die zwischen 2009 – 2012 im gleichen medizinischen Zentrum behandelt wurden. Letztendlich konnte in der multivariaten Analyse festgestellt werden, dass eine Pilzvorinfektion als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion gilt, wohingegen das Vorhandensein einer akuten GvHD II°-IV° in der multivariaten Analyse keine Signifikanz mehr aufwies.²³⁰ In Bezug auf mögliche Risikofaktoren, die zu einer invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation beitragen, kommen Stanzani et al. demzufolge auf ein vergleichbares Ergebnis wie es auch in der hier vorliegenden Studie beschrieben wird.

Zusätzlich wurde bei Stanzani et al. anhand der prospektiven Kohorte auch der Einfluss von Posaconazol in der Prophylaxe auf das Entwickeln einer invasiven Pilzinfektion untersucht. Patienten, die anhand des von Stanzani et al. evaluierten Risikoscores der Kategorie „high risk“ zugeordnet wurden, profitierten von einer Prophylaxe mit Posaconazol, da die Inzidenz einer invasiven Pilzinfektion signifikant gesenkt werden konnte.²³¹ Da anhand dieses Risikoscores Patienten mit stattgehabter Pilzinfektion vor alloSCT zu der Hochrisikogruppe zählen, lassen die Daten vermuten, dass dieses Patientenkollektiv von einer adäquaten Aspergillus-wirksamen Sekundärprophylaxe profitiert.

In der antifungalen Primärprophylaxe nach alloSCT ist als Aspergillus-wirksames Medikament Posaconazol bei Risikopatienten mit schwerer GvHD zugelassen (vgl. 4.3.3.1).^{232,233} Zur Sekundärprophylaxe nach alloSCT bei Patienten mit stattgehabter Pilzinfektion findet man in der Literatur nur wenige Daten. Die VOSIFI Studie setzte sich als eine der ersten mit diesem Thema auseinander.²³⁴ In dieser prospektiven Studie wurde die Effektivität von Voriconazol als Sekundärprophylaxe nach alloSCT bei Patienten mit vorheriger Pilzinfektion untersucht. Die 1-Jahres-Inzidenz für das Auftreten einer IFI nach alloSCT unter der prophylaktischen Therapie mit Voriconazol lag hier bei 6,7%.²³⁵ Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Voriconazol bei diesem

²²⁹ Stanzani et al. 2013

²³⁰ Stanzani et al. 2013

²³¹ Stanzani et al. 2013

²³² Maertens et al. 2011

²³³ Ullmann et al. 2016

²³⁴ Cordonnier et al. 2010b

²³⁵ Cordonnier et al. 2010b

speziellen Patientenkollektiv effektiv in der Prophylaxe nach alloSCT eingesetzt werden kann.

4.4 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Studie erfreulicherweise eine niedrige Inzidenz invasiver Pilzinfektionen festgestellt wurde, sowohl im Gesamtkollektiv als auch innerhalb der prädefinierten Risikogruppe. Die am Universitätsklinikum Marburg durchgeführte Prophylaxestrategie ist demzufolge durchaus weiterhin vertretbar. Hierdurch lässt sich vermuten, dass sich der Stellenwert einer Aspergillus-wirksamen Prophylaxe nach alloSCT relativiert, wenn entsprechende Umweltfaktoren, wie beispielsweise eine HEPA-Filtration, gewährleistet werden können. Zugleich fiel die pilzspezifische Letalität überraschend niedrig aus, da in der Literatur deutlich höhere Raten beschrieben sind. Die Strategie einer Klinik-orientierten, frühen CT-Diagnostik und Beginn einer empirischen Therapie mit Aspergillus-wirksamen Antimykotika bei klinischem Verdacht (Kategorie „possible“) auf eine invasive Pilzinfektion scheint daher unter den beschriebenen Voraussetzungen einer unkritisch breiten prophylaktischen Anwendung Aspergillus-wirksamer Antimykotika mindestens gleichwertig zu sein.

Als einziger unabhängiger, signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach alloSCT stellte sich in der vorliegenden Studie eine Pilzvorinfektion heraus. Die betroffenen Patienten sollten demnach gezielt mit einer Aspergillus-wirksamen Sekundärprophylaxe behandelt werden, um ein vermehrtes Auftreten von invasiven Pilzinfektionen zu vermeiden.

5 Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen zählen zu den gefürchteten Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation, da sie mit hohen Mortalitätsraten verbunden sind. Um ihnen vorzubeugen hat sich die Einführung einer antimykotischen Prophylaxe mit Fluconazol bewährt. Auch nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie beispielsweise Ausstattung der Patientenzimmer mit HEPA-Filtern, können zur Prophylaxe beitragen. Als anerkannter Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation gilt das Entwickeln einer schweren GvHD. Für diese Patientengruppe wird anstatt der Standardprophylaxe mit Fluconazol eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe mit Posaconazol empfohlen.

Am Universitätsklinikum Marburg halten sich alle Patienten, die mittels allogener Stammzelltransplantation therapiert werden, konsequent in mit HEPA-Filtern ausgestatteten Patientenzimmern auf. Fluconazol wird als Standardprophylaxe zunächst grundsätzlich beibehalten, auch im Falle einer schweren GvHD. Es wird vielmehr auf klinische Anzeichen einer Pilzinfektion geachtet und eine frühzeitige CT-Bildgebung veranlasst. Bei klinischem Verdacht oder CT-morphologischer Zeichen einer möglichen Pilzinfektion wird unverzüglich auf eine Aspergillus-wirksame Therapie mit Voriconazol oder Posaconazol umgestellt. Nur bei Patienten, die wegen einer invasiven Pilzinfektion im Rahmen der Vortherapie bereits eine Aspergillus-wirksame Therapie erhalten hatten, wird eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation weiter fortgeführt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Inzidenz und Mortalitätsrate an invasiven Pilzinfektionen unter der beschriebenen Prophylaxestrategie zu analysieren. Zudem sollten mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion untersucht werden.

Für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden Daten von insgesamt 290 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum Mai 2002 bis August 2011 am Universitätsklinikum Marburg mittels allogener Stammzelltransplantation therapiert worden sind. Es wurde ein Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nach Transplantation festgelegt. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion definiert. Weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben und Tod eines Patienten aufgrund einer invasiven Pilzinfektion. Für die weitere Auswertung wurden die Patienten in eine Standard- und eine Risikogruppe unterteilt. Der Risikogruppe wurden Patienten zugeteilt, die entweder an einer akuten GvHD II-IV° oder einer chronischen extensiven GvHD litten und in dem Zusammenhang zusätzlich eine immunsuppressive Therapie erhielten. 90 Patienten erfüllten die Kriterien der Risikogruppe. Ob ein Patient eine invasive Pilzinfektion nach allogener

Stammzelltransplantation entwickelte, wurde anhand der Kriterien der EORTC/MSG Gruppe geprüft und entsprechend den Kategorien „proven“, „probable“ oder „possible“ zugeordnet. Der Schwerpunkt lag hier auf der Auswertung von CT-Thoraxaufnahmen nach Transplantation. Mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics, Version 22.0 wurde die statistische Auswertung durchgeführt. Mittels deskriptiver Statistik wurden die Inzidenz und Mortalität invasiver Pilzinfektionen sowohl im Gesamtpatientenkollektiv als auch in der Risikogruppe ermittelt. Für die univariate Analyse möglicher Risikofaktoren wurde der Logrank-Test, für die multivariate Analyse die Cox-Regression verwendet.

Im Gesamtpatientenkollektiv betrug die Inzidenz der Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion 8,97% (n=26/290). Ein Patient verstarb an den Folgen der Infektion, wodurch die Letalitätsrate der invasiven Pilzinfektionen im Gesamtpatientenkollektiv bei 3,85% (n=1/26) lag. Innerhalb der Risikogruppe betrug die Inzidenz 7,78% (n=7/90). Keiner der Risikopatienten verstarb an einer invasiven Pilzinfektion. Als einziger signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation stellte sich in dieser Studie innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs eine stattgehabte Pilzinfektion vor allogener Stammzelltransplantation heraus (25,81% vs. 6,95%; $p<0,005$). Die Signifikanz blieb in der multivariaten Analyse bestehen (HR=5,298; $p=0,001$). Innerhalb der Risikogruppe konnte eine Pilzvorinfektion nicht als signifikanter Risikofaktor bestätigt werden. In Bezug auf die Auswahl der Prophylaxe (Fluconazol vs. Aspergillus-wirksame Prophylaxe) nach Transplantation zeigte sich weder im Gesamtkollektiv (10,0% vs. 11,67%; $p=0,433$) noch innerhalb der Risikogruppe (6,58% vs. 14,29%; $p=0,094$) ein signifikanter Unterschied.

Letztendlich konnte in dieser retrospektiven Studie gezeigt werden, dass die Prophylaxestrategie am Universitätsklinikum Marburg bei niedriger Inzidenz und sehr geringer Letalität an invasiven Pilzinfektionen weiterhin vertretbar ist. Voraussetzungen hierfür sind entsprechende Hygienebedingungen wie HEPA-Filter sowie eine frühzeitige CT-Bildgebung bei klinischem Verdacht auf eine Pilzinfektion mit daraus resultierender frühzeitiger Umstellung der Prophylaxe auf eine definitive Aspergillus-wirksame Therapie. Als einziger unabhängiger Risikofaktor stellte sich eine Pilzvorinfektion heraus. Dieses Patientenkollektiv sollte gezielt mit einer Aspergillus-wirksamen Prophylaxe behandelt werden, um ein vermehrtes Auftreten invasiver Pilzinfektionen zu vermeiden.

6 Summary

Invasive fungal infections are one of the most frightened complications after allogeneic stem cell transplantation and associated with high mortality rates. Fluconazole has become standard of care in the medical prophylaxis. One of the main risk factors for developing an invasive fungal infection after allogeneic stem cell transplantation is a severe GvHD. In these patients a mold-effective prophylaxis with Posaconazole is recommended instead. Also other factors can help to prevent invasive fungal infections, for example the use of HEPA filtration.

At the University Hospital in Marburg every patient that undergoes allogeneic stem cell transplantation or requires further hospitalization is treated in rooms that are fully equipped with HEPA filtration. Fluconazole is used as standard prophylaxis even in patients with severe GvHD. An early CT scan is performed if there is any clinical sign of developing an invasive fungal infection. If there is any clinical suspicion or any imaging hint of an invasive fungal infection the prophylaxis is switched immediately to a mold-effective therapy with Voriconazole or Posaconazole. Only in patients with a history of prior invasive fungal infection a mold-effective prophylaxis with Voriconazole or Posaconazole is continued during and after allogeneic stem cell transplantation. The aim of the study was to evaluate the incidence and mortality of invasive fungal infections using the described prophylactic strategy. In addition possible risk factors for developing an invasive fungal infection should be analysed.

In this retrospective cohort study 290 patients were included who underwent allogeneic stem cell transplantation at the University Hospital in Marburg from May 2002 till August 2011. There were no exclusion criteria. We chose an observation period of 2 years after allogeneic stem cell transplantation. Primary end point was the occurrence of an invasive fungal infection. According to the definitions of the EORTC/MSG group invasive fungal infections were classified as “possible”, “probable” or “proven”. The main focus was set on CT scans. Other end points were overall survival and mortality due to IFI. For further analysis patients were subdivided in a standard group and a high risk group. High risk patients were those with an acute GvHD II-IV° or an extensive chronic GvHD under immunosuppressive therapy. In total 90 patients met the criteria for the high risk group. Statistical analyses were performed by using IBM SPSS Statistics, Version 22.0. Univariate analyses of possible risk factors were performed by the Logrank test, multivariate analyses were done by Cox regression.

In all patients the incidence of invasive fungal infection was 8,97% (n=26/290). Mortality rate of invasive fungal infection was 3,85% (n=1/26). Within the high risk

group the incidence of invasive fungal infection was 7,78% (n=7/90). No high risk patient died due to the invasive fungal infection.

In the entire population a history of prior invasive fungal infection could be identified as significant risk factor for developing an invasive fungal infection after allogeneic stem cell transplantation (25,81% vs. 6,95%; $p<0,005$). The significance could be confirmed in the multivariate analysis (HR=5,298; $p=0,001$). Within the high risk group a prior history of invasive fungal infection could not be seen as significant risk factor. With regard to the choice of prophylaxis (Fluconazole vs mold-effective prophylaxis) after allogeneic stem cell transplantation no significant difference could be shown neither in all patients (10,0% vs. 11,67%; $p=0,433$) nor in the high risk group (6,58% vs. 14,29%; $p=0,094$). Also no other tested risk factor showed a significant impact on developing an invasive fungal infection after allogeneic stem cell transplantation.

In conclusion this retrospective study could report a low incidence and a very low mortality rate of invasive fungal infections at the University Hospital in Marburg. The described prophylactic strategy is feasible in a setting of stringent hygiene measures including HEPA filtration and carefully monitoring of clinical signs of developing an invasive fungal infection that results in early CT scans and switching to a mold-effective therapy. Patients with a prior history of invasive fungal infection should be treated with a mold-effective prophylaxis to prevent an increased incidence of invasive fungal infections after allogeneic stem cell transplantation.

7 Literaturverzeichnis

Adam, Olivier; Aupérin, Anne; Wilquin, Fanny; Bourhis, Jean-Henri; Gachot, Bertrand; Chachaty, Elisabeth (2004): Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive Aspergillus galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38 (6), S. 917–920. DOI: 10.1086/383148.

Apperley, Jane; Carreras, Enric; Gluckman, Eliane; Masszi, Tamás (Hg.) (2012): Haematopoietic stem cell transplantation. European School of Haematology. 2012 Revised ed. Genoa: Forum service (EBMT handbook).

Araujo, Ricardo; Carneiro, Ana; Costa-Oliveira, Sofia; Pina-Vaz, Cidalia; Rodrigues, Acacio Gonçalves; Guimaraes, Jose Eduardo (2008): Fungal infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. In: *European journal of haematology* 80 (5), S. 436–443. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01034.x.

Asano-Mori, Yuki; Kanda, Yoshinobu; Oshima, Kumi; Kako, Shinichi; Shinohara, Akihito; Nakasone, Hideki et al. (2008): False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 61 (2), S. 411–416. DOI: 10.1093/jac/dkm463.

Ascioglu, S.; Rex, J. H.; Pauw, B. de; Bennett, J. E.; Bille, J.; Crokaert, F. et al. (2002): Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 34 (1), S. 7–14. DOI: 10.1086/323335.

Auberger, Jutta; Lass-Flörl, Cornelia; Aigner, Maria; Clausen, Johannes; Gastl, Günther; Nachbaur, David (2012): Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67 (9), S. 2268–2273. DOI: 10.1093/jac/dks189.

Bacigalupo, Andrea; Ballen, Karen; Rizzo, Doug; Giralt, Sergio; Lazarus, Hillard; Ho, Vincent et al. (2009): Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (12), S. 1628–1633. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.

Bashey, A.; Solomon, S. R. (2014): T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. In: *Bone marrow transplantation* 49 (8), S. 999–1008. DOI: 10.1038/bmt.2014.62.

Bashey, Asad; Zhang, Xu; Sizemore, Connie A.; Manion, Karen; Brown, Stacey; Holland, H. Kent et al. (2013): T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (10), S. 1310–1316. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3523.

Bénét, Thomas; Nicolle, Marie-Christine; Thiebaut, Anne; Piens, Marie-Antoinette; Nicolini, Franck-Emmanuel; Thomas, Xavier et al. (2007): Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 45 (6), S. 682–686. DOI: 10.1086/521378.

Blaise, Didier; Vey, Norbert; Faucher, Catherine; Mohty, Mohamad (2007): Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. In: *Haematologica* 92 (4), S. 533–541.

Boch, Tobias; Buchheidt, Dieter; Spiess, Birgit; Miethke, Thomas; Hofmann, Wolf-Karsten; Reinwald, Mark (2016): Direct comparison of galactomannan performance in concurrent serum and bronchoalveolar lavage samples in immunocompromised patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. In: *Mycoses* 59 (2), S. 80–85. DOI: 10.1111/myc.12434.

Caillot, D.; Couaillier, J. F.; Bernard, A.; Casasnovas, O.; Denning, D. W.; Mannone, L. et al. (2001): Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (1), S. 253–259. DOI: 10.1200/jco.2001.19.1.253.

Cordonnier, Catherine; Rovira, Montserrat; Maertens, Johan; Olavarria, Eduardo; Faucher, Catherine; Bilger, Karin et al. (2010a): Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. In: *Haematologica* 95 (10), S. 1762–1768. DOI: 10.3324/haematol.2009.020073.

Cordonnier, Catherine; Rovira, Montserrat; Maertens, Johan; Olavarria, Eduardo; Faucher, Catherine; Bilger, Karin et al. (2010b): Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. In: *Haematologica* 95 (10), S. 1762–1768. DOI: 10.3324/haematol.2009.020073.

Cornely, Oliver A.; Duarte, Rafael F.; Haider, Shariq; Chandrasekar, Pranatharthi; Helfgott, David; Jiménez, Javier López et al. (2016): Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 71 (3), S. 718–726. DOI: 10.1093/jac/dkv380.

Cornely, Oliver A.; Maertens, Johan; Winston, Drew J.; Perfect, John; Ullmann, Andrew J.; Walsh, Thomas J. et al. (2007): Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. In: *The New England journal of medicine* 356 (4), S. 348–359. DOI: 10.1056/NEJMoa061094.

Couriel, Daniel R.; Saliba, Rima M.; Giralt, Sergio; Khouri, Issa; Andersson, Borje; Lima, Marcos de et al. (2004): Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 10 (3), S. 178–185. DOI: 10.1016/j.bbmt.2003.10.006.

Courtney, Rachel; Wexler, David; Radwanski, Elaine; Lim, Josephine; Laughlin, Mark (2004): Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. In: *British journal of clinical pharmacology* 57 (2), S. 218–222.

de Pauw, Ben E; Donnelly, J. Peter (2007): Prophylaxis and aspergillosis--has the principle been proven? In: *The New England journal of medicine* 356 (4), S. 409–411. DOI: 10.1056/NEJMe068266.

Dolton, Michael J.; Ray, John E.; Chen, Sharon C-A; Ng, Kingsley; Pont, Lisa; McLachlan, Andrew J. (2012): Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56 (11), S. 5503–5510. DOI: 10.1128/AAC.00802-12.

Ferrara, J. L.; Deeg, H. J. (1991): Graft-versus-host disease. In: *The New England journal of medicine* 324 (10), S. 667–674. DOI: 10.1056/NEJM199103073241005.

Filipovich, Alexandra H.; Weisdorf, Daniel; Pavletic, Steven; Socie, Gerard; Wingard, John R.; Lee, Stephanie J. et al. (2005): National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 11 (12), S. 945–956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

Finke, Jürgen; Bethge, Wolfgang A.; Schmoor, Claudia; Ottinger, Hellmut D.; Stelljes, Matthias; Zander, Axel R. et al. (2009): Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 10 (9), S. 855–864. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.

Fleming, S.; Yannakou, C. K.; Haeusler, G. M.; Clark, J.; Grigg, A.; Heath, C. H. et al. (2014): Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. In: *Internal medicine journal* 44 (12b), S. 1283–1297. DOI: 10.1111/imj.12595.

Flowers, Mary E D; Inamoto, Yoshihiro; Carpenter, Paul A.; Lee, Stephanie J.; Kiem, Hans-Peter; Petersdorf, Effie W. et al. (2011): Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. In: *Blood* 117 (11), S. 3214–3219. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109.

Fukuda, Takahiro; Boeckh, Michael; Carter, Rachel A.; Sandmaier, Brenda M.; Maris, Michael B.; Maloney, David G. et al. (2003): Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. In: *Blood* 102 (3), S. 827–833. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0456.

Fukuda, Takahiro; Boeckh, Michael; Guthrie, Katherine A.; Mattson, Debra K.; Owens, Stephanie; Wald, Anna et al. (2004): Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 10 (7), S. 494–503. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.02.006.

Garcia-Vidal, Carol; Upton, Arlo; Kirby, Katharine A.; Marr, Kieren A. (2008): Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. In: *Clinical*

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 47 (8), S. 1041–1050. DOI: 10.1086/591969.

Gergis, U.; Markey, K.; Greene, J.; Kharfan-Dabaja, M.; Field, T.; Wetzstein, G. et al. (2010): Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. In: *Bone marrow transplantation* 45 (4), S. 662–667. DOI: 10.1038/bmt.2009.210.

Gerlinger, M. P.; Rousselot, P.; Rigaudeau, S.; Billon, C.; Touratier, S.; Castaigne, S.; Eloy, O. (2012): False positive galactomannan Platelia due to piperacillin-tazobactam. In: *Médecine et maladies infectieuses* 42 (1), S. 10–14. DOI: 10.1016/j.medmal.2011.10.018.

Goodman, J. L.; Winston, D. J.; Greenfield, R. A.; Chandrasekar, P. H.; Fox, B.; Kaizer, H. et al. (1992): A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. In: *The New England journal of medicine* 326 (13), S. 845–851. DOI: 10.1056/NEJM199203263261301.

Gooley, Ted A.; Chien, Jason W.; Pergam, Steven A.; Hingorani, Sangeeta; Sorrow, Mohamed L.; Boeckh, Michael et al. (2010): Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. In: *The New England journal of medicine* 363 (22), S. 2091–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.

Gratwohl, A.; Brand, R.; Frassoni, F.; Rocha, V.; Niederwieser, D.; Reusser, P. et al. (2005): Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. In: *Bone marrow transplantation* 36 (9), S. 757–769. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705140.

Greene, Reginald E.; Schlamm, Haran T.; Oestmann, Jörg-W; Stark, Paul; Durand, Christine; Lortholary, Olivier et al. (2007): Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (3), S. 373–379. DOI: 10.1086/509917.

Grow, W. B.; Moreb, J. S.; Roque, D.; Manion, K.; Leather, H.; Reddy, V. et al. (2002): Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. In: *Bone marrow transplantation* 29 (1), S. 15–19. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703332.

Hamaki, T.; Kami, M.; Kanda, Y.; Miyakoshi, S.; Ueyama, J.; Morinaga, S.; Mutou, Y. (2001): False-positive results of Aspergillus enzyme-linked immunosorbent assay in a patient with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow

transplantation. In: *Bone marrow transplantation* 28 (6), S. 633–634. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703209.

Herbrecht, Raoul; Denning, David W.; Patterson, Thomas F.; Bennett, John E.; Greene, Reginald E.; Oestmann, Jörg-W et al. (2002): Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. In: *The New England journal of medicine* 347 (6), S. 408–415. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.

Higman, Meghan A.; Vogelsang, Georgia B. (2004): Chronic graft versus host disease. In: *British journal of haematology* 125 (4), S. 435–454. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04945.x.

Horowitz, M. M.; Gale, R. P.; Sondel, P. M.; Goldman, J. M.; Kersey, J.; Kolb, H. J. et al. (1990): Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. In: *Blood* 75 (3), S. 555–562.

Jagasia, Madan; Arora, Mukta; Flowers, Mary E D; Chao, Nelson J.; McCarthy, Philip L.; Cutler, Corey S. et al. (2012): Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 119 (1), S. 296–307. DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265.

Ji, Yu; Xu, Lan-ping; Liu, Dai-hong; Chen, Yu-hong; Han, Wei; Zhang, Xiao-hui et al. (2011): Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17 (5), S. 759–764. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.002.

Kim, Kihyun; Lee, Mark H.; Kim, Jinguook; Lee, Kyung Soo; Kim, Sung Min; Jung, Man Pyo et al. (2002): Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. In: *American journal of hematology* 71 (2), S. 75–79. DOI: 10.1002/ajh.10168.

Kimura, Shun-Ichi; Akahoshi, Yu; Nakano, Hirofumi; Harada, Naonori; Kameda, Kazuaki; Ugai, Tomotaka et al. (2015): False-positive *Aspergillus* galactomannan and its kinetics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *The Journal of infection* 70 (5), S. 520–540. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.012.

Kollman, C.; Howe, C. W.; Anasetti, C.; Antin, J. H.; Davies, S. M.; Filipovich, A. H. et al. (2001): Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. In: *Blood* 98 (7), S. 2043–2051.

Kontoyiannis, Dimitrios P.; Marr, Kieren A.; Park, Benjamin J.; Alexander, Barbara D.; Anaissie, Elias J.; Walsh, Thomas J. et al. (2010): Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (8), S. 1091–1100. DOI: 10.1086/651263.

Krishna, Gopal; Martinho, Monika; Chandrasekar, Pranatharthi; Ullmann, Andrew J.; Patino, Hernando (2007): Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. In: *Pharmacotherapy* 27 (12), S. 1627–1636. DOI: 10.1592/phco.27.12.1627.

Kröger, Nicolaus; Solano, Carlos; Wolschke, Christine; Bandini, Giuseppe; Patriarca, Francesca; Pini, Massimo et al. (2016): Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. In: *The New England journal of medicine* 374 (1), S. 43–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1506002.

Leeftang, Mariska M.; Debets-Ossenkopp, Yvette J.; Visser, Caroline E.; Scholten, Rob J P M; Hooft, Lotty; Bijlmer, Henk A. et al. (2008): Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), S. CD007394. DOI: 10.1002/14651858.CD007394.

Lerolle, N.; Raffoux, E.; Socie, G.; Touratier, S.; Sauvageon, H.; Porcher, R. et al. (2014): Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 (11), S. O952-9. DOI: 10.1111/1469-0691.12688.

Lin, S. J.; Schranz, J.; Teutsch, S. M. (2001): Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 32 (3), S. 358–366. DOI: 10.1086/318483.

Liu, Yao-Chung; Chien, Sheng-Hsuan; Fan, Nai-Wen; Hu, Ming-Hung; Gau, Jyh-Pyng; Liu, Chia-Jen et al. (2015): Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.01.002.

Maertens, J.; Marchetti, O.; Herbrecht, R.; Cornely, O. A.; Flückiger, U.; Frère, P. et al. (2011): European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic

stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. In: *Bone marrow transplantation* 46 (5), S. 709–718. DOI: 10.1038/bmt.2010.175.

Marks, David I.; Pagliuca, Antonio; Kibbler, Christopher C.; Glasmacher, Axel; Heussel, Claus-Peter; Kantecki, Michal et al. (2011): Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. In: *British journal of haematology* 155 (3), S. 318–327. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x.

Marr, K. A.; Seidel, K.; Slavin, M. A.; Bowden, R. A.; Schoch, H. G.; Flowers, M. E. et al. (2000): Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. In: *Blood* 96 (6), S. 2055–2061.

Marr, Kieren A.; Carter, Rachel A.; Boeckh, Michael; Martin, Paul; Corey, Lawrence (2002): Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. In: *Blood* 100 (13), S. 4358–4366. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1496.

Marr, Kieren A.; Crippa, Fulvio; Leisenring, Wendy; Hoyle, Maggie; Boeckh, Michael; Balajee, S. Arunmozhi et al. (2004): Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. In: *Blood* 103 (4), S. 1527–1533. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2644.

Marr, Kieren A.; Laverdiere, Michel; Gugel, Anja; Leisenring, Wendy (2005): Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40 (12), S. 1762–1769. DOI: 10.1086/429921.

Martin, P. J.; Schoch, G.; Fisher, L.; Byers, V.; Anasetti, C.; Appelbaum, F. R. et al. (1990): A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. In: *Blood* 76 (8), S. 1464–1472.

Martino, Rodrigo; Subirá, Maricel; Rovira, Montserrat; Solano, Carlos; Vázquez, Lourdes; Sanz, Guillermo F. et al. (2002): Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. In: *British journal of haematology* 116 (2), S. 475–482.

Mikulska, M.; Raiola, A. M.; Bruno, B.; Furfaro, E.; Van Lint, M T; Bregante, S. et al. (2009): Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. In: *Bone marrow transplantation* 44 (6), S. 361–370. DOI: 10.1038/bmt.2009.39.

- Neofytos, D.; Horn, D.; Anaissie, E.; Steinbach, W.; Olyaei, A.; Fishman, J. et al. (2009): Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48 (3), S. 265–273. DOI: 10.1086/595846.
- Nucci, M.; Anaissie, E. (2001): Revisiting the source of candidemia: skin or gut? In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 33 (12), S. 1959–1967. DOI: 10.1086/323759.
- Offner, F.; Cordonnier, C.; Ljungman, P.; Prentice, H. G.; Engelhard, D.; Bacquer, D. de et al. (1998): Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 26 (5), S. 1098–1103.
- Omer, Aazim K.; Ziakas, Panayiotis D.; Anagnostou, Theodora; Coughlin, Erin; Kourkoumpetis, Themistoklis; McAfee, Steven L. et al. (2013): Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19 (8), S. 1190–1196. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.018.
- Orlopp, K.; Lilienfeld-Toal, M. von; Marklein, G.; Reiffert, S. M.; Welter, A.; Hahn-Ast, C. et al. (2008): False positivity of the Aspergillus galactomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical problem? In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 62 (5), S. 1109–1112. DOI: 10.1093/jac/dkn308.
- Pagano, Livio; Caira, Morena; Candoni, Anna; Offidani, Massimo; Martino, Bruno; Specchia, Giorgina et al. (2010): Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. In: *Haematologica* 95 (4), S. 644–650. DOI: 10.3324/haematol.2009.012054.
- Park, Sun Hee; Choi, Su Mi; Lee, Dong Gun; Choi, Jung Hyun; Yoo, Jin Hong; Lee, Jong Wook et al. (2006): Current trends of infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. In: *Journal of Korean medical science* 21 (2), S. 199–207.
- Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Gratwohl, A.; Bregni, M.; Cesaro, S.; Dreger, P. et al. (2012): The EBMT activity survey: 1990-2010. In: *Bone marrow transplantation* 47 (7), S. 906–923. DOI: 10.1038/bmt.2012.66.

Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Peters, C.; Gaspar, H. B.; Cesaro, S.; Dreger, P. et al. (2014): Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. In: *Bone marrow transplantation* 49 (6), S. 744–750. DOI: 10.1038/bmt.2014.55.

Passweg, J. R.; Rowlings, P. A.; Atkinson, K. A.; Barrett, A. J.; Gale, R. P.; Gratwohl, A. et al. (1998): Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. In: *Bone marrow transplantation* 21 (12), S. 1231–1238. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701238.

Pauw, Ben de; Walsh, Thomas J.; Donnelly, J. Peter; Stevens, David A.; Edwards, John E.; Calandra, Thierry et al. (2008): Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (12), S. 1813–1821. DOI: 10.1086/588660.

Przepiorka, D.; Weisdorf, D.; Martin, P.; Klingemann, H. G.; Beatty, P.; Hows, J.; Thomas, E. D. (1995): 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. In: *Bone marrow transplantation* 15 (6), S. 825–828.

Ramos, Elizabeth R.; Jiang, Ying; Hachem, Ray; Kassis, Christelle; Kontoyiannis, Dimitrios P.; Raad, Issam (2011): Outcome analysis of invasive aspergillosis in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: the role of novel antimold azoles. In: *The oncologist* 16 (7), S. 1049–1060. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0290.

Ruhnke, M.; Böhme, A.; Buchheidt, D.; Cornely, O.; Donhuijsen, K.; Einsele, H. et al. (2012): Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23 (4), S. 823–833. DOI: 10.1093/annonc/mdr407.

Ruhnke, M.; Böhme, A. et al. (o. J. [2012]): Invasive Pilzinfektion - Diagnostik. Leitlinie. Hg. v. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/invasive-pilzinfektionen-diagnostik/@@view/html/index.html>, zuletzt aktualisiert am September 2014.

Ruutu, T.; Gratwohl, A.; Witte, T. de; Afanasyev, B.; Apperley, J.; Bacigalupo, A. et al. (2014): Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. In: *Bone marrow transplantation* 49 (2), S. 168–173. DOI: 10.1038/bmt.2013.107.

Shimoni, A.; Hardan, I.; Shem-Tov, N.; Yeshurun, M.; Yerushalmi, R.; Avigdor, A. et al. (2006): Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. In: *Leukemia* 20 (2), S. 322–328. DOI: 10.1038/sj.leu.2404037.

Shulman, H. M.; Sullivan, K. M.; Weiden, P. L.; McDonald, G. B.; Striker, G. E.; Sale, G. E. et al. (1980): Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. In: *The American journal of medicine* 69 (2), S. 204–217.

Slavin, M. A.; Osborne, B.; Adams, R.; Levenstein, M. J.; Schoch, H. G.; Feldman, A. R. et al. (1995): Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. In: *The Journal of infectious diseases* 171 (6), S. 1545–1552.

Spierings, Eric (2014): Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. In: *Tissue antigens* 84 (4), S. 374-60. DOI: 10.1111/tan.12445.

Stanzani, Marta; Lewis, Russell E.; Fiacchini, Mauro; Ricci, Paolo; Tumietto, Fabio; Viale, Pierluigi et al. (2013): A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies. In: *PloS one* 8 (9), S. e75531. DOI: 10.1371/journal.pone.0075531.

Sulahian, Annie; Touratier, Sophie; Ribaud, Patricia (2003): False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. In: *The New England journal of medicine* 349 (24), S. 2366–2367. DOI: 10.1056/NEJM200312113492424.

Thursky, K.; Byrnes, G.; Grigg, A.; Szer, J.; Slavin, M. (2004): Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. In: *Bone marrow transplantation* 34 (2), S. 115–121. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704543.

Tomblyn, Marcie; Chiller, Tom; Einsele, Hermann; Gress, Ronald; Sepkowitz, Kent; Storek, Jan et al. (2009): Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (10), S. 1143–1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

Ullmann, Andrew J.; Lipton, Jeffrey H.; Vesole, David H.; Chandrasekar, Pranatharthi; Langston, Amelia; Tarantolo, Stefano R. et al. (2007): Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. In: *N Engl J Med* 356 (4), S. 335–347. DOI: 10.1056/NEJMoa061098.

Ullmann, Andrew J.; Lipton, Jeffrey H.; Vesole, David H. et al.: Supplementary Appendix. Supplement to: Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47. *N Engl J Med* (New England Journal of Medicine).

Ullmann, Andrew J.; Schmidt-Hieber, Martin; Bertz, Hartmut; Heinz, Werner J.; Kiehl, Michael; Krüger, William et al. (2016): Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. In: *Annals of hematology* 95 (9), S. 1435–1455. DOI: 10.1007/s00277-016-2711-1.

Wingard, John R.; Carter, Shelly L.; Walsh, Thomas J.; Kurtzberg, Joanne; Small, Trudy N.; Baden, Lindsey R. et al. (2010): Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Blood* 116 (24), S. 5111–5118. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268151.

Wingard, John R.; Majhail, Navneet S.; Brazauskas, Ruta; Wang, Zhiwei; Sobocinski, Kathleen A.; Jacobsohn, David et al. (2011): Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (16), S. 2230–2239. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7212.

Winston, Drew J.; Bartoni, Kathy; Territo, Mary C.; Schiller, Gary J. (2011): Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17 (4), S. 507–515. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.04.017.

Winston, Drew J.; Maziarz, Richard T.; Chandrasekar, Pranatharthi H.; Lazarus, Hillard M.; Goldman, Mitchell; Blumer, Jeffrey L. et al. (2003): Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. In: *Annals of internal medicine* 138 (9), S. 705–713.

Woolfrey, Ann; Lee, Stephanie J.; Gooley, Ted A.; Malkki, Mari; Martin, Paul J.; Pagel, John M. et al. (2010): HLA-allele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors: role of cell source and disease risk category. In: *Biology of blood and*

marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 16 (10), S. 1382–1387. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.024.

Yakoub-Agha, Ibrahim; Mesnil, Florence; Kuentz, Mathieu; Boiron, Jean Michel; Ifrah, Norbert; Milpied, Noel et al. (2006): Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (36), S. 5695–5702. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0952.

Zhang, P.; Song, A.; Wang, Z.; Feng, S.; Qiu, L.; Han, M. (2009): Hematopoietic SCT in patients with a history of invasive fungal infection. In: *Bone marrow transplantation* 43 (7), S. 533–537. DOI: 10.1038/bmt.2008.356.

8 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Adamkiewicz, Bartsch, Baum, Baumann, Becker, Berger, Bette, Bösner, Brehm, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Donner-Banzhoff, Fendrich, Feuser, Görg, Gress, Hadji, Hertl, Höffken, Hofmann, Holst, Hoyer, Hundt, Jacobsohn, Jerrentrup, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Koolman, Köhler, König, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oertel, Olbert, Pagenstecher, Peterlein, Pfützner, Rausch, Renz, Richter, Rosenow, Rothmund, Röhm, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schu, Schütz, Seifert, Seitz, Sekundo, Sesterhenn, Sevinc, Sitter, Sommer, Steiniger, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf, Wrocklage, Ziring

9 Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Burchert bedanken, zunächst einmal für das Ermöglichen dieser Arbeit und für das mir entgegengebrachte Vertrauen. Vielen Dank, dass ich jederzeit schnelle Antworten auf meine Fragen erhalten habe und danke, dass du auch während der gesamten Zeit, die ich für die Arbeit gebraucht habe, Interesse gezeigt und mich dazu motiviert hast die Daten zusätzlich in Form eines Papers zu veröffentlichen.

Ich bedanke mich bei Dr. Christian Wilhelm, der mir als Betreuer mit Rat und Tat zur Seite stand und mir insbesondere bei der Datenerhebung durch eine klare Struktur und Beantwortung jeglicher Fragen sehr geholfen hat.

Zudem möchte ich mich auch bei Ramona Vietzke bedanken, die mir durch Zugang zu bestimmten Patientenakten die Datenerhebung erleichtert hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klaus Jochen Klose und Anne Reuter, die sich für diese Arbeit extra noch einmal die auffälligen CT Thorax Untersuchungen angeschaut und hinsichtlich des Vorliegens einer möglichen Pilzinfektion bewertet haben.

Zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während meines Studiums, während meiner Doktorarbeit und auch weiterhin in meiner Ausbildung zur Fachärztin für Hämatologie und Onkologie begleiten. Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich immer unterstützt und immer ein offenes Ohr für mich haben.